

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**  
Departamento de Medicina



**TESIS DOCTORAL**

**Utilidad de los parámetros clínico-analíticos en la fase precoz  
del daño renal agudo de etiología séptica**

**MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR**

**PRESENTADA POR**

**Gonzalo Navarro Velasco**

**Directores**

**Francisco Ortuño Andériz**  
**Elpidio Calvo Manuel**

**Madrid, 2019**



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

# **UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS CLÍNICO-ANALÍTICOS EN LA FASE PRECOZ DEL DAÑO RENAL AGUDO DE ETIOLOGÍA SÉPTICA**

GONZALO NAVARRO VELASCO

dirigida por

Dr. D. Francisco Ortuño Andériz

Prof. Dr. D. Elpidio Calvo Manuel

MADRID 2017





---

# **UTILIDAD DE LOS PARÁMETROS CLÍNICO-ANALÍTICOS EN LA FASE PRECOZ DEL DAÑO RENAL AGUDO DE ETIOLOGÍA SÉPTICA**

Memoria de investigación para optar al grado de Doctor en Medicina

presentada por:

**GONZALO NAVARRO VELASCO**

Licenciado en Medicina por la Universidad Complutense de Madrid

y dirigida por

Dr. D. Francisco Ortuño Andériz

Prof. Dr. D. Elpidio Calvo Manuel

Madrid 2017



**CEIC Hospital Clínico San Carlos**

Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos

**CERTIFICA**

Que el CEIC Hospital Clínico San Carlos en su reunión del día 17/07/2013, acta 7.2/13 ha evaluado la propuesta del promotor/investigador referida al estudio:

**Título: "Utilidad de los parámetros clínicos y analíticos para la detección precoz y estratificación del Fracaso Renal Agudo en los pacientes con Sepsis grave/Shock séptico"**

Que en este estudio:

- Se cumplen los requisitos necesarios de idoneidad del protocolo en relación con los objetivos del estudio y están justificados los riesgos y molestias previsibles para el sujeto.
- Es adecuado el procedimiento para obtener el consentimiento informado.
- La capacidad del investigador y los medios disponibles son adecuados para llevar a cabo el estudio.
- El alcance de las compensaciones económicas previstas no interfiere con el respeto de los postulados éticos.
- Se cumplen los preceptos éticos formulados en la Declaración de Helsinki de la Asociación Médica mundial sobre principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos y en sus posteriores revisiones, así como aquellos exigidos por la normativa legal aplicable en función de las características del estudio.

Es por ello que el Comité **informa favorablemente** sobre la realización de dicho proyecto por el **Dr. Gonzalo Navarro Velasco** como investigador principal en Hospital Clínico San Carlos.

Lo que firmo en Madrid, a 18 de julio de 2013



Dra. Mar García Arenillas  
Secretaria del CEIC Hospital Clínico San Carlos



Para Ana, compañera, amiga y consejera. Este trabajo es tan tuyo como mío.

Para Sofía, mi tesoro.

A la memoria de mi abuela Lydia, cuyo recuerdo y ejemplo me acompañan todos los días de mi vida.





Tengo tanto que agradecer...

No encuentro palabras que expresen la gratitud que siento hacia Paco Ortuño, mi director, profesor, tutor, corrector y amigo. Este trabajo no hubiera sido posible sin ti. Gracias por tu confianza y apoyo incondicional. Espero que tu familia me perdone algún día por el tiempo que te tuve secuestrado.

Gracias al Profesor Calvo por su paciencia e inestimable ayuda en momentos delicados.

Gracias al Dr. Miguel Sánchez, Jefe de Servicio de Medicina Intensiva del HCSC por permitirme realizar éste trabajo y alentarme a conseguirlo.

Gracias al personal de la UCI del Hospital Clínico San Carlos, especialmente a las enfermeras y auxiliares de enfermería que colaboraron desinteresadamente en las extracciones y procesamientos de las muestras biológicas.

Gracias a Javier de Castro por horas de buenos consejos.

Gracias a Luis Árnaiz por hacer de mí un mejor médico.

Gracias al Servicio de Análisis Clínicos del HCSC por su colaboración y buen hacer.

Gracias a Belissa Tarazona y a la Unidad de Medicina Preventiva del HCSC por el tratamiento de datos y análisis estadístico.

Gracias a mi jefa, María Cruz Martín y compañeros del Hospital de Torrejón por sus ánimos y comprensión cuando parecía que nada salía.

Gracias a mis padres por años de amor y a mi hermana ejemplo de inteligencia, constancia y superación. Gracias a Álvaro mi traductor. Gracias a Miguel, Carlos, Julio, Blanca...amigos que me han acompañado toda la vida y me han ayudado a ser quien soy.

Gracias a los pacientes.



## ÍNDICE



<b>ABREVIATURAS</b>	<b>3</b>
<b>INTRODUCCIÓN</b>	
1.- Daño Renal Agudo	11
1.1.- Definición	11
1.2.- Epidemiología. Magnitud del problema	16
1.3.- Etiología	21
1.4.- Concepto de Daño Renal Agudo prerrenal o transitorio y establecido	21
1.5.- Diagnóstico	22
1.5.1.- Parámetros clásicos de función renal y nuevos biomarcadores	22
1.5.2.- Bioquímica e índices urinarios	27
1.5.3.- Microscopía urinaria	29
2.- Sepsis	32
2.1.- Definición y diagnóstico. Definiciones futuras	32
2.2.- Epidemiología. Magnitud del problema	34
2.3.- Etiología	35
2.4.- Fisiopatología	35
2.5.- Efectos órgano-específicos	39
3.- Daño Renal Agudo séptico	43
3.1.- Definición	43
3.2.- Epidemiología. Magnitud del problema	43
3.3.- Fisiopatología. Paradigma inflamatorio	44
3.4.- Diagnóstico	52
3.4.1.- Bioquímica e índices urinarios	52
3.4.2.- Microscopía urinaria	54
3.4.3.- Nuevos biomarcadores	55
3.5.- Prevención	57
3.6.- Monitorización	60

## Índice

---

3.7.- Tratamiento	63
3.7.1.- Tratamiento de la sepsis	63
3.7.2.- Tratamiento del Daño Renal Agudo	64
4.- Síntesis	68

## HIPÓTESIS Y OBJETIVOS

1.- Hipótesis	71
2.- Objetivo principal	71
3.- Objetivos secundarios	71

## MATERIAL Y MÉTODO

1.- Diseño del estudio	75
2.- Período de estudio	75
3.- Ámbito de estudio	75
4.- Criterios de inclusión	75
5.- Criterios de exclusión	76
6.- Tamaño muestral	76
7.- Obtención de datos y métodos analíticos	77
8.- Consideraciones éticas	77
9.- Variables analizadas	78
10.- Análisis estadístico	80

## RESULTADOS

1.- Descripción de la serie en el reclutamiento	83
1.1.- Parámetros clínico-analíticos no relacionados con la función renal	83
1.2.- Parámetros de función renal y hemodinámicos	86
2.- Evolución analítica tras completar la resucitación inicial	89
3.- Evolución de los parámetros de la función renal y hemodinámicos tras completar la resucitación inicial	91

4.- Correlación entre los parámetros de función renal en los pacientes sépticos	95
5.- Daño Renal Agudo en la cohorte de pacientes	97
6.- Asociación entre el desarrollo de Daño Renal Agudo y hallazgos en la microscopía óptica	103
7.- Utilidad de la CysCp para predecir evolución a Daño Renal Agudo	107
8.- Asociación entre la resucitación inicial y evolución del Daño Renal Agudo	108
9.- Gravedad y mortalidad	113

## **DISCUSIÓN**

1.- Consideraciones metodológicas	123
2.- Daño Renal Agudo en el paciente séptico	127
3.- Resucitación y relación con el Daño Renal Agudo séptico	132
4.- Utilidad de la bioquímica y de los índices urinarios en el Daño Renal Agudo séptico	135
5.- Microscopía urinaria en el Daño Renal Agudo Séptico	138
6.- Conceptos de Daño Renal Agudo pre-renal o transitorio y establecido en la sepsis	140
7.- Hipotesis etiopatogénicas del Daño Renal Agudo séptico	142
8.- Limitaciones del estudio	144

<b>CONCLUSIONES</b>	145
---------------------	-----

<b>RESUMEN/ABSTRACT</b>	151/160
-------------------------	---------

<b>BIBLIOGRAFÍA</b>	169
---------------------	-----

<b>APÉNDICES</b>	191
------------------	-----





## **ABREVIATURAS**



<b>ADN</b>	Ácido desoxirribonucleico
<b>ADQI</b>	<i>Acute Dialysis Quality Initiative</i> , iniciativa de calidad en diálisis aguda
<b>AKI</b>	<i>Acute Kidney Injury</i> , lesión renal aguda
<b>AKIN</b>	<i>Acute Kidney Injury Network</i> , grupo de trabajo de lesión renal aguda
<b>APACHE II</b>	<i>Acute Physiology And Chronic Health Evaluation II</i> , sistema de clasificación de severidad de enfermedades
<b>aPTT</b>	<i>Activated Partial Thromboplastin Time</i> , tiempo de tromboplastina parcial activado
<b>CID</b>	Coagulación intravascular diseminada
<b>ClCr</b>	Aclaramiento de creatinina
<b>cm H<sub>2</sub>O</b>	Centímetros de agua
<b>Crp</b>	Creatinina plasmática
<b>Cru</b>	Creatinina urinaria
<b>CysC</b>	Cistatina C
<b>CysCp</b>	Cistatina C plasmática
<b>CysCu</b>	Cistatina C urinaria
<b>DAMPs</b>	<i>Damage-Associated Molecular Patterns</i> , patrones moleculares asociados a daños
<b>DRA</b>	Daño renal agudo
<b>EF CysC</b>	Excreción fraccional de Cistatina C

## Abreviaturas

---

<b>EFNa<sup>+</sup></b>	Excreción fraccional de Sodio
<b>EFUrea</b>	Excreción fraccional de Urea
<b>ERC</b>	Enfermedad renal crónica
<b>ESICM</b>	<i>European Society of Intensive Care Medicine</i> , Sociedad Europea de Medicina Intensiva
<b>FG</b>	Filtrado glomerular
<b>FRA</b>	Fracaso renal agudo
<b>FSR</b>	Flujo sanguíneo renal
<b>g/dl</b>	Gramos por decilitro
<b>GC</b>	Gasto cardíaco
<b>IC</b>	Intervalo de confianza
<b>ICAM-1</b>	<i>Intercellular Adhesion Molecule-1</i> , molécula de adhesión intercelular-1
<b>ICD-9-CM</b>	<i>International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification</i> ; clasificación internacional de enfermedades, novena revisión, modificación clínica
<b>IL-1</b>	Interleucina 1
<b>IL-18</b>	Interleucina 18
<b>INR</b>	<i>International Normalized Ratio</i> , ratio internacional normalizado
<b>IRA</b>	Insuficiencia renal aguda
<b>KDIGO</b>	<i>Kidney Disease Improving Global Outcomes</i> , mejora de resultados globales en enfermedad renal

<b>KIM-1</b>	<i><b>K</b>idney <b>I</b>njury <b>M</b>olecule <b>1</b></i> , molécula de lesión renal 1
<b>LODS</b>	<i><b>L</b>ogistic <b>O</b>rgan <b>D</b>ysfunction <b>S</b>ystem</i> , sistema logístico de disfunción orgánica
<b>lpm</b>	Latidos por minuto
<b>MDL-1</b>	<i><b>M</b>yeloid <b>D</b>AP12-associating <b>L</b>ectin-1</i>
<b>mg/dl</b>	Miligramo por decilitro
<b>mg/kg</b>	Miligramo por kilogramo
<b>micromol/l</b>	Micromol por litro
<b>ml/kg</b>	Mililitro por kilogramo
<b>ml/kg/h</b>	Mililitro por kilogramo por hora
<b>ml/min/m<sup>2</sup></b>	Mililitro por minuto por metro cuadrado
<b>mm Hg</b>	Milímetros de mercurio
<b>MDRD</b>	<i><b>M</b>odification in <b>D</b>iet in <b>R</b>enal <b>D</b>isease</i> , modificación en la dieta en enfermedad renal
<b>Na<sup>+</sup> u</b>	Sodio urinario
<b>NGAL</b>	<i><b>N</b>eutrophil <b>G</b>elatinasa-<b>A</b>ssociated <b>L</b>ipocalin</i> , lipocalina neutrófila asociada a gelatinasa
<b>NLRs</b>	<i><b>N</b>od-<b>L</b>ike <b>R</b>ecpetors</i> , receptors tipo NOD
<b>NTA</b>	Necrosis tubular aguda
<b>NO</b>	Oxido nítrico
<b>OR</b>	Odds ratio
<b>PA</b>	Presión arterial

## Abreviaturas

---

<b>PAM</b>	Presión arterial media
<b>PAMPs</b>	<i><b>Pathogen-Associated Molecular Patterns</b></i> , patrones moleculares asociados a patógenos
<b>PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub></b>	Presión arterial de oxígeno/Fracción inspiratoria de oxígeno
<b>PAS</b>	Presión arterial sistólica
<b>PMN</b>	Leucocito polimorfonuclear
<b>PRR</b>	<i><b>Pattern Recognition Receptor</b></i> , receptores de reconocimiento de patrón
<b>PVC</b>	Presión venosa central
<b>qSOFA</b>	<b>Quick SOFA</b> , SOFA rápido
<b>RIFLE</b>	<i><b>Risk, Injury, Failure, Loss, End stage</b></i> ; riesgo, lesión, fallo, pérdida, enfermedad renal terminal
<b>RLR</b>	<i><b>RIG-I-Like Receptors</b></i> , receptores tipo RIG-I
<b>RMN</b>	Resonancia magnética nuclear
<b>rpm</b>	Respiraciones por minuto
<b>SCCM</b>	<i><b>Society of Critical Care Medicine</b></i> , Sociedad de Medicina Crítica
<b>SDMO</b>	Síndrome de disfunción multiorgánica
<b>SDRA</b>	Síndrome de dificultad respiratoria aguda
<b>SG</b>	Sepsis grave
<b>SNC</b>	Sistema nervioso central

<b>SRIS</b>	Síndrome de respuesta inflamatoria sistémica
<b>SNP</b>	<i>Single Nucleotide Polymorphism</i> , polimorfismo de nucleótido único
<b>SO</b>	Sedimento de orina
<b>SOFA</b>	<i>Sequential Organ Failure Assessment</i> , evaluación secuencial de fallo orgánico
<b>SS</b>	Shock séptico
<b>ScvO<sub>2</sub></b>	Saturación venosa central
<b>TCRR</b>	Terapias continuas de re-emplazo renal
<b>TLRs</b>	<i>Toll-Like Receptors</i> , receptores tipo toll
<b>TNF<math>\alpha</math></b>	<i>Tumor Necrosis Factor alpha</i> , factor de necrosis tumoral alfa
<b>TREM-1</b>	<i>Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1</i> , receptores expresados en la superficie de células mieloides
<b>TVP</b>	Trombosis venosa profunda
<b>UCI</b>	Unidad de cuidados intensivos





# **INTRODUCCIÓN**



## 1.- Daño Renal Agudo

### 1.1.- Definición

El Daño Renal Agudo (DRA) es un síndrome caracterizado por un abrupto descenso del Filtrado Glomerular (FG), que ocasiona la acumulación plasmática de productos de desecho nitrogenados y la incapacidad de mantener la homeostasis. Frecuentemente coexiste con un descenso de la diuresis. La incapacidad del riñón para mantener el balance hidroelectrolítico se asocia a situaciones potencialmente letales como hiperpotasemia, sobrecarga de volumen y acidosis metabólica. Esta definición es cualitativa, no siendo útil en la práctica clínica ya que no describe variables medibles.

La historia del estudio científico del DRA se caracteriza por la falta, durante un período prolongado de tiempo, de un sistema estandarizado y exacto para la identificación y clasificación de los pacientes. Como consecuencia, en los últimos años han existido más de 30 definiciones de DRA (denominado Fracaso Renal Agudo o FRA en la terminología antigua) habitualmente basadas en valores de concentración de creatinina plasmática (Crp) y diuresis <sup>1</sup>. Ni siquiera existe consenso en la nomenclatura; así, en el momento de redactar este trabajo, el término *Acute Kidney Disease* (AKI) es el que más se utiliza en la literatura.

La falta de una definición común globalmente aceptada ha sido un gran obstáculo para el progreso de la investigación clínica en este campo, lo que ha motivado una gran variabilidad en los diferentes estudios, tanto en la incidencia como la mortalidad <sup>2,3,4</sup>. Esta situación hacía imposible una comparación fidedigna de resultados entre los diferentes grupos, así como la evaluación de las diferentes estrategias de tratamiento y/o prevención en el DRA. La falta de una mejoría real en los resultados de supervivencia motivó el desarrollo de definiciones de consenso, así como de un sistema de clasificación para evaluar el grado de daño renal <sup>5</sup>.

Los requerimientos para una definición adecuada son: utilidad; facilidad para recordar y comprender, así como sencillez en la aplicación práctica; evaluación correcta del pronóstico en función del estadio; alta sensibilidad y especificidad; implantación clínica que no implique un coste excesivo.

En los últimos años se han desarrollado diferentes clasificaciones en un intento de homogeneizar los conocimientos del síndrome del DRA.

### **Clasificación RIFLE**

En Mayo de 2002, la *Acute Dialysis Quality Initiative* (ADQI), grupo para el estudio del DRA formado por nefrólogos e intensivistas, propuso el sistema de clasificación de la función renal denominado RIFLE (*Risk, Injury, Failure, Loss, End stage*) para clasificar a los pacientes con DRA. Finalmente publicado en 2004 en la revista *Critical Care* <sup>5</sup>, establece tres categorías de daño renal ("Riesgo", "Lesión" y "Fallo") y dos desenlaces clínicos ("Pérdida" y "Enfermedad Renal Terminal"). Clasifica en función del incremento de la Crp, el descenso del FG y la diuresis, especificándose que las alteraciones analíticas deben haber ocurrido en los últimos siete días y mantenerse más de 24 horas (Tabla 1). Por tanto, esta nueva definición clasifica el DRA en función de su severidad y el tiempo evolutivo (precoz *vs* tardío).

#### Fortalezas de la clasificación RIFLE

Se trata de una clasificación ampliamente validada en numerosos estudios de calidad, tanto como instrumento diagnóstico como herramienta pronóstica: ha demostrado la correlación de las diferentes categorías con el pronóstico de los pacientes críticos y su asociación independiente con la mortalidad <sup>6,7,8</sup>. Asimismo la progresión en la escala RIFLE se asocia con la necesidad de Terapias Continuas de Reemplazo Renal (TCRR), mayor tiempo de estancia hospitalaria y necesidad de ingreso en centros de cuidados de pacientes crónicos <sup>6,9</sup>.

## Debilidades de la clasificación RIFLE

Es necesario obtener una Crp basal para definir y clasificar el DRA. Con frecuencia este valor es desconocido, por lo que ADQI propuso estimarlo usando la ecuación "*Modification in Diet in Renal Disease*" (MDRD), asumiendo un FG de 75 ml/min/1,73 m<sup>2</sup> <sup>10</sup>. Esto plantea ciertos problemas: en pacientes con Enfermedad Renal Crónica (ERC) un filtrado tan alto tiene una mala correlación con la Crp, lo que sobrestima de la incidencia de DRA <sup>11</sup>. Además la ecuación MDRD no ha sido validada en pacientes con DRA agudo.

En varios de estudios de validación de la escala RIFLE el DRA se definió únicamente por la cifra de Crp <sup>12,13</sup>. Esto puede disminuir la sensibilidad en pacientes con ERC debido a que el aumento de las cifras plasmáticas en este tipo de pacientes suele ocurrir más tarde <sup>14</sup>.

El descenso de la diuresis es un parámetro con alta sensibilidad y frecuencia en pacientes con DRA, aunque también tiene importantes limitaciones en cuanto a su uso para definir y estadificar el DRA. Las más importantes son <sup>15</sup>: el uso de diuréticos, la necesidad de sondaje vesical y el menor valor predictivo de la diuresis respecto a las cifras de Crp, lo que explicaría las diferentes cifras de mortalidad en los mismos estadios definidos por estos criterios por separado.

La etiología del DRA y la necesidad de TCRR no están reflejados en la clasificación RIFLE y no proporciona ninguna información sobre el origen de la lesión renal.

## Clasificación AKIN

Posteriormente el *Acute Kidney Injury Network* (AKIN), del que forma parte ADQI y representa a un amplio grupo internacional de expertos de diferentes disciplinas especializadas en DRA, propuso en 2005 una nueva definición y clasificación de DRA. Finalmente publicado en la revista *Critical Care* en 2007 <sup>16</sup>,

## Introducción

se trata de una evolución de la clasificación RIFLE con determinadas modificaciones.

El diagnóstico de DRA sólo se realiza tras conseguir un estado de hidratación óptimo y descartar como causa etiológica la uropatía obstructiva. Solo tiene en cuenta para realizar el diagnóstico y clasificación la Crp y la diuresis, no así los cambios en el FG. La obtención de una creatinina basal no es necesaria. Sí se necesita, para definir y clasificar el DRA, como mínimo dos valores de Crp en un periodo de al menos 48 horas.

El DRA se define como un incremento absoluto y abrupto de la concentración de Crp de 0,3 mg/dl (26,4  $\mu$ mol/l), o un aumento de más del 50% del valor basal de la Crp en las últimas 48 horas. También se define por disminución de la diuresis (oliguria documentada menor de 0,5 ml/kg/h durante al menos 6 horas).

El estadio 1 de AKIN correspondería a "Riesgo" de la clasificación RIFLE, pero con la adición del incremento absoluto de Crp de 0,3 mg/dl. El estadio 2 y 3 corresponden a "Lesión" y "Fallo" respectivamente. El uso de TCRR es diagnóstico de estadio 3 independientemente de la Crp y la diuresis. La "Pérdida" y la "Enfermedad Renal Terminal" se consideran pronósticos.

La adición del incremento del valor absoluto de Crp se basó en estudios epidemiológicos que revelaron un aumento de la mortalidad de hasta el 80%, asociada a cambios en la concentración de creatinina de 0,3 a 0,5 mg/dl <sup>2,8</sup>. La inclusión de la limitación de tiempo de 48 horas tiene que ver con que los peores pronósticos se obtuvieron cuando la elevación de la creatinina se producía dentro de las primeras 24 a 48 horas <sup>8,17</sup>.

En varios estudios de validación que incluyeron a más de 500.000 pacientes se constató que el 1-2% de todos los ingresados sufrían DRA, evidenciándose asimismo una asociación clara e independiente con el pronóstico: los pacientes

con DRA padecían una mayor mortalidad y precisaban mayor tiempo de ingreso <sup>18,19,20,21</sup>.

La clasificación AKIN mejora discretamente la sensibilidad de los criterios RIFLE; sin embargo, los estudios comparativos realizados no han demostrado superioridad de AKIN respecto a RIFLE en cuanto a capacidad pronóstica (mortalidad intrahospitalaria) <sup>18,21</sup>.

#### Fortalezas de la clasificación AKIN

La definición de DRA añade importante información etiológica, ya que sólo se considera tras conseguir un adecuado estado de hidratación. La clasificación se basa en cambios en la Crp, no en variaciones en el FG. No es necesario conocer la Crp basal para definir el DRA.

#### Debilidades de la clasificación AKIN

No permite definir el DRA si el aumento de Crp ocurre en una franja de tiempo superior a 48 horas. El uso de TCRR es diagnóstico de estadio 3, la extrema variabilidad en las indicaciones de inicio y finalización de estas técnicas le restan validez.

### **Clasificación KDIGO**

El *Kidney Disease Improving Global Outcomes* (KDIGO), una organización global integrada por expertos internacionales en Nefrología, combinó recientemente las clasificaciones RIFLE y AKIN con el objetivo de establecer una clasificación unitaria para la práctica clínica e investigación científica <sup>22</sup>.

En cuanto a la definición de DRA, mantiene la elevación de Crp de 0,3 mg/dl y el margen de tiempo de 48 horas de la clasificación AKIN como criterio definitorio. Sin embargo, el tiempo para el aumento del 50% del valor previo de Crp es de 7 días, tal como se sugirió en la definición RIFLE. La nueva definición mantiene los estadios de gravedad de AKIN.



## Introducción

Para la estratificación del DRA, tanto los criterios KDIGO como AKIN, utilizan cambios en la concentración sérica de creatinina y en la diuresis, pero no cambios en el FG, a excepción de los niños menores de 18 años. Ésto se debe a la ausencia de métodos fiables para medir el FG cuando la creatinina no está en estado de equilibrio <sup>23</sup>.

Una comparativa entre las distintas clasificaciones puede observarse en la Tabla 1.

Estadio	RIFLE Crp o FG	Estadio	AKIN Crp	Estadio	KDIGO Crp
<b>Riesgo</b>	Incremento Crp x 1,5 ó descenso FG>25%	1	Incremento Crp≥0,3 mg/dl ó 1,5-2 veces basal (en 48 h)	1	Incremento Crp≥0,3 mg/dl en 48 h ó incremento Crp 1,5-1,9 veces basal en 7 días
<b>Lesión</b>	Incremento Crp x 2 ó descenso FG>50%	2	Incremento Crp 2-3 veces basal	2	Incremento Crp de 2 -2,9 veces basal
<b>Fallo</b>	Incremento Crp x 3 ó descenso FG>75% ó Crp≥4 mg/dl	3	Incremento Crp>3 veces basal ó Crp≥4 mg/dl ó inicio de depuración renal	3	Incremento Crp 3 veces basal ó Crp≥4 mg/dl ó inicio de depuración renal
<b>Pérdida</b>	Pérdida completa de función renal>4 semanas				
<b>Enfermedad terminal</b>	Estadio final de enfermedad renal (>3 meses)				

Tabla 1. Definición y esquema de clasificación del DRA según RIFLE, AKIN Y KDIGO.

### 1.2.- Epidemiología. Magnitud del problema

La incidencia y la gravedad del DRA dependen de la definición utilizada. Los criterios más usados tradicionalmente han sido la Crp, la necesidad de TCRR o el ingreso en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI). La aparición de los

sistemas de clasificación RIFLE, AKIN y más recientemente KDIGO, han servido para homogeneizar e incrementar la sensibilidad de los criterios diagnósticos.

El estudio epidemiológico de Madrid <sup>24</sup>, multicéntrico y prospectivo, realizado en 1991 cuando el censo de la Comunidad Autónoma de Madrid contaba con 4,23 millones de habitantes mayores de 15 años, mostró 748 enfermos con Insuficiencia Renal Aguda (IRA, nomenclatura antigua). La IRA se definió como un aumento brusco de la Crp por encima de 2 mg/dl en pacientes con valores normales basales, y un aumento del 50% para enfermos con cifras conocidas entre 1,5 y 3 mg/dl. No se incluyó ningún enfermo con valor de creatinina basal por encima de 3 mg/dl. Se estableció una incidencia de 209 casos por millón de habitantes y año, de los cuales el 36% precisaron depuración extrarrenal.

Uno de los mayores estudios epidemiológicos (más de 500.000 personas) fue el realizado en Escocia por Ali <sup>25</sup> en 2003. Aplicando los criterios de la clasificación RIFLE, obtuvieron una incidencia de DRA de 1.811 casos por millón de habitantes y año en personas con función renal previa normal. De ellos sólo el 8% precisó depuración extrarrenal. La presencia de sepsis fue el desencadenante en el 47% de los pacientes. El uso de la clasificación RIFLE fue capaz de predecir la recuperación renal, la necesidad de depuración extrarrenal, el tiempo de estancia hospitalaria y la mortalidad. Tras la realización de este estudio quedó en evidencia que el DRA tenía una fuerte asociación con la estancia y mortalidad hospitalaria, así como con el consumo de recursos sanitarios.

Al analizar la prevalencia de DRA definido por el código *International Classification of Diseases, Ninth Revision, Clinical Modification* (ICD-9-CM) como "función renal inadecuada de comienzo agudo y grave", Xue y colaboradores <sup>26</sup> encontraron que había aumentado de 14 casos por cada 1.000 pacientes ingresados en 1992 a 36 en 2001. Waikar <sup>27</sup> analizó un período de 15 años, en el que la incidencia de DRA pasó de 610 casos por millón de habitantes y año en 1988 a 2.880 casos por millón de habitantes y año en 2002. Junto a este

notable incremento de casos, parecía existir un descenso global de la mortalidad asociada a DRA.

En cuanto a pacientes ingresados en UCI, numerosos estudios multicéntricos han aumentado nuestro conocimiento epidemiológico.

En el estudio español FRAMI <sup>28</sup> la incidencia de IRA, definida como una elevación de la concentración de Crp superior ó igual a 2 mg/dl ó una diuresis menor de 400 ml en 24 horas, fue del 5,7%, de los que el 38% precisó TCRR.

En un estudio más reciente, Uchino y colaboradores <sup>29</sup> utilizaron criterios RIFLE para evaluar de forma prospectiva 29.269 pacientes ingresados en UCI de 23 países durante 15 meses. Demostraron que la incidencia del estadio "Riesgo" era de un 10%, estadio "Lesión" un 5% y finalmente "Fallo" del 3,5%. Asimismo encontraron una fuerte asociación entre la severidad del DRA y la tasa de mortalidad. Incluso en pacientes con DRA leve (estadio "Riesgo") se observó el triple de mortalidad comparado con sujetos del grupo control. El Shock Séptico (SS) fue la etiología dominante, seguida de la cirugía mayor, el shock cardiogénico, la hipovolemia, los nefrotóxicos y el síndrome hepatorrenal.

En un metaanálisis de 2012 realizado a partir de estudios que ya usan terminología RIFLE y AKIN, Case y colaboradores <sup>30</sup> desglosaron la incidencia de DRA en determinadas poblaciones de pacientes ingresados en UCI. La causa más importante de DRA en UCI era la sepsis, con una incidencia que oscilaba entre el 13% y el 64,4%, muy frecuentemente asociada al Síndrome de Disfunción Multiorgánica (SDMO). Le siguieron en importancia los grandes quemados (el 53,3% desarrolló DRA) y la cirugía cardíaca y vascular (incidencia entre 16,7% y 32,8%). La incidencia global de DRA en UCI fluctuó entre el 20% y el 50%, con una mortalidad asociada superior al 50%.

En un muy reciente metaanálisis sobre la incidencia mundial de DRA, Susantitaphong y colaboradores <sup>31</sup>, tras valorar 154 estudios internacionales entre 2004 y 2012, encontraron que 1 de cada 5 adultos y 1 de cada 3 niños

padecerán DRA durante su estancia hospitalaria. La mortalidad asociada al DRA fue del 23,9% en adultos y del 13,8% en niños. El estudio reveló que la mortalidad disminuyó durante el período de 8 años y era inversamente proporcional al nivel de ingresos del país y al porcentaje de producto interior bruto dedicado a la sanidad.

Tradicionalmente se creía que aquellos pacientes que superaban un episodio de DRA no tenían secuelas a largo plazo <sup>32</sup>. Esta percepción ha cambiado recientemente al demostrarse que los pacientes que se recuperan de un episodio de DRA tienen un riesgo elevado de desarrollar ERC <sup>33</sup>. Este riesgo no se relaciona con la causa etiológica que produjo el DRA.

El DRA es un problema sanitario de primera magnitud por su elevada frecuencia, por la mortalidad inaceptablemente alta que conlleva (superior al 50% en pacientes críticamente enfermos) y por los inmensos costes sanitarios que genera <sup>2,29,30,34</sup>.

Pudiera parecer, al comparar las tasas de mortalidad del DRA en los últimos 30 años, que no ha habido mejorías sustanciales pese al avance de múltiples aspectos del cuidado de los enfermos críticos. Esta afirmación es errónea, puesto que no se comparan situaciones análogas: actualmente son más ancianos, tienen mucha mayor comorbilidad y desarrollan el DRA mayoritariamente en el seno de un SDMO. Es más, a pesar de las profundas diferencias que indican mayor gravedad en los enfermos de 2005 frente a los de 1975, la mortalidad del DRA ha disminuido ligeramente así como la duración del tratamiento en términos de necesidad de diálisis y estancias, tanto en UCI como hospitalaria <sup>35</sup>.

En el estudio multinacional, multicéntrico y prospectivo realizado por Uchino <sup>29</sup> en pacientes críticamente enfermos con DRA, la tasa de mortalidad hospitalaria varió entre un 22 y un 80%. Globalmente un 52% de los enfermos con DRA falleció en la UCI mientras que un 8% falleció en el hospital tras el alta de la

misma, resultando en una mortalidad hospitalaria del 60,3%. La mediana de estancia en la UCI fue de 10 días y la del hospital de 22 días. Mediante análisis multivariado se detectaron como importantes factores de riesgo para la mortalidad la necesidad de vasopresores y ventilación mecánica, la situación de Sepsis Grave (SG)/SS, el shock cardiogénico y el síndrome hepatorenal. Si sólo se consideraban los casos de DRA que precisaron diálisis, la mortalidad intrahospitalaria superaba siempre el 60%.

En cuanto a la DRA leve-moderada, Chertow y colaboradores <sup>2</sup> demostraron que una pequeña elevación de la Crp (0,3-0,4 mg/dl) incrementaba un 70% el riesgo relativo de muerte respecto a pacientes con similares características que no la padecían. El tópico de que un enfermo moría en situación de DRA, pero no de DRA se ha demostrado falso: los enfermos también fallecen por la disfunción renal.

Cuantificar el gasto achacable al DRA que ocurre durante la hospitalización es una tarea imposible: la mayoría se desarrollan en la UCI en el seno de un SDMO. Determinar qué gasto corresponde a cada uno de los deterioros orgánicos es un problema irresoluble. Lo que está demostrado es que los pacientes que desarrollan DRA tienen mayor mortalidad y estancia hospitalaria, así como mayor necesidad de medicación, personal y maquinaria específica. Asimismo, entre los supervivientes la necesidad de cuidados posthospitalarios es mayor <sup>34</sup>.

En Estados Unidos de América se estima que hasta 1.700.000 ingresos hospitalarios desarrollan DRA, con una incidencia que está en aumento. Chertow <sup>2</sup> estimó que el gasto anual derivado del DRA podría superar los 10.000.000.000 de dólares.

En resumen, en términos de frecuencia, gravedad y coste, el DRA es un problema de enorme magnitud que debería ser una prioridad sanitaria.

### 1.3.- Etiología

En el estudio de Madrid <sup>24</sup>, las causas más frecuentes de DRA fueron:

- Necrosis Tubular Aguda (NTA) 45%,
- enfermedad prerrenal 21%,
- reagudización de ERC 13% (la mayor parte secundaria a NTA y enfermedad prerrenal),
- obstrucción del tracto urinario 10%,
- glomerulonefritis ó vasculitis 4%,
- nefritis intersticial aguda 2%,
- ateroembolismo 1%.

El estudio PICARD <sup>36</sup> estudió la etiología del DRA en 618 pacientes críticamente enfermos en 5 UCIs estadounidenses. En el 70% de los casos la causa descrita fue NTA postisquémica, secundaria a sepsis o hipotensión. Otras causas especificadas, aunque en mucha menor importancia, fueron enfermedad prerrenal (hipovolemia, síndrome hepatorenal, fallo cardíaco), nefropatía por contraste y rabdomiolisis.

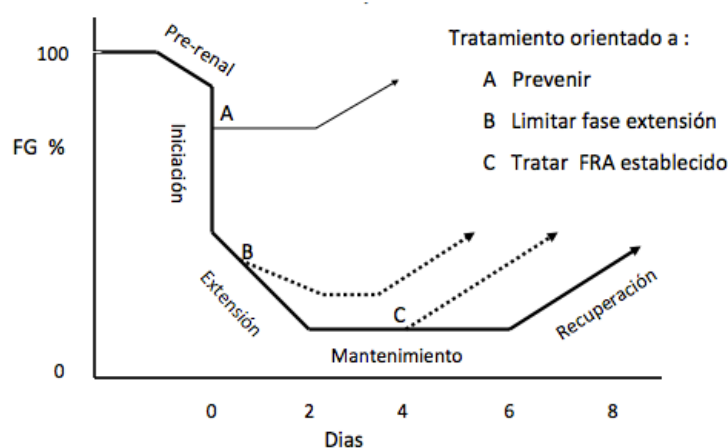
Como ya se ha mencionado previamente, los recientes estudios de Uchino <sup>29</sup> y Case <sup>30</sup> demostraron que la principal causa de DRA en pacientes ingresados en UCI era la sepsis, seguida de grandes quemados y cirugía mayor.

### 1.4.- Concepto de Daño Renal Agudo prerrenal o transitorio y establecido

El DRA tradicionalmente se ha clasificado en prerrenal o funcional, intrínseco o renal y postrenal u obstructivo. El DRA que no es obstructivo se clasifica en transitorio (prerrenal) o persistente (establecido). Esta clasificación simplifica en exceso la etiopatogenia del DRA, que en muchas ocasiones trasciende una sola causa <sup>37</sup>.

## Introducción

El DRA transitorio se debe a una disminución de la perfusión renal y puede ser reversible una vez normalizados los parámetros hemodinámicos o restaurada la volemia. Si no se corrigen las alteraciones y se mantiene en el tiempo, generará un daño estructural tubular que persistirá a pesar una eventual normalización de la situación hemodinámica. Esto se denomina daño persistente o establecido, siendo la NTA su ejemplo más frecuente (Figura 1).



**Figura 1. Fases del DRA isquémico.** Reproducido de Molitoris B. J Am Soc Nephrol 14: 265-267. 2003.

La capacidad de poder distinguir ambos es clave para optimizar el tratamiento, ya que los pacientes críticos con lesión estructural tienen más posibilidades de precisar TCRR y un peor pronóstico <sup>29,30</sup> . El uso de la bioquímica urinaria y los índices que de ella se derivan ayudan, en teoría, a clasificar los diferentes tipos de DRA. Sin embargo, como veremos adelante, estos índices no están suficientemente validados en paciente crítico.

### 1.5.- Diagnóstico

#### 1.5.1- Parámetros clásicos de función renal y nuevos biomarcadores

Las nuevas clasificaciones RIFLE, AKIN y KDIGO han contribuido decididamente a llamar la atención sobre la relación que existe entre un deterioro de la función

renal, que ocasiona un leve aumento de la Crp, y un peor pronóstico<sup>6,7,8,18,19,20,21</sup>.

Los biomarcadores séricos y urinarios actualmente en uso (creatinina, urea, diuresis) no son sensibles ni específicos para la detección del daño renal, limitando las opciones terapéuticas y comprometiendo el pronóstico<sup>38</sup>. Actualmente están en estudio nuevos biomarcadores, con el objeto de diagnosticar de una forma más precoz y específica el DRA.

**Crp.** Útil como marcador de FG, ya que se filtra libremente con escasa reabsorción a nivel tubular. Sin embargo, su uso como indicador de la función renal, sobre todo en pacientes críticos, está sujeto a ciertas limitaciones<sup>38,39</sup>.

No es un marcador sensible ni precoz de DRA; requiere una disminución de al menos el 50% del FG para que se detecte un incremento. En pacientes inestables la concentración de Crp puede ser baja, mientras que el FG real se encuentra muy reducido, ya que no ha habido tiempo para que se acumule. La caída del FG se acompaña de un aumento de la secreción tubular proximal de creatinina, que inicialmente logra mantener los valores de Crp. La concentración de Crp depende de otras variables aparte del filtrado glomerular: masa muscular, función hepática, volumen de distribución, edad, sexo y dieta.

**Urea.** Su concentración tampoco es un marcador específico de FG, pudiendo aumentar en situaciones como son el tratamiento con corticoides, hemorragia digestiva y dieta hiperproteica<sup>39</sup>.

**Diuresis.** Habitualmente utilizada como parámetro indicativo del estado hemodinámico y de la función renal. La oliguria tiene un alto valor predictivo positivo de daño renal y constituye un marcador de mal pronóstico en pacientes críticos. Aparece antes que los cambios en la concentración de Crp y permite un diagnóstico precoz de DRA<sup>38</sup>.



Sin embargo, el grado de oliguria no presenta correlación con la gravedad del daño renal. Una diuresis normal no descarta disfunción renal ya que muchos pacientes presentan formas no oligúricas de DRA y varias intervenciones realizadas en UCI (diuréticos, fluidos, dopamina), afectan a la diuresis sin modificar la función renal <sup>39</sup>.

La disponibilidad de nuevos biomarcadores de DRA, más sensibles y específicos, podría facilitar la detección precoz, permitiendo así un tratamiento que prevenga la progresión de la enfermedad, la distinción entre los diferentes tipos de DRA, la estratificación del riesgo y la monitorización de la respuesta al tratamiento.

El biomarcador ideal debe ser sensible, específico, precoz, no invasivo, indicativo del lugar de la lesión, con validez pronóstica y económico. Con estos objetivos, se han estudiado diversas moléculas en sangre y en orina. A continuación se destacan los más relevantes.

**Cistatina C (CysC).** Molécula producida por todas las células nucleadas del organismo, perteneciente a la superfamilia de inhibidores de cistein-proteinasas. En condiciones fisiológicas se filtra libremente a través del glomérulo debido a su bajo peso molecular y a que no se une a proteínas, y se reabsorbe en el túbulo proximal donde se metaboliza <sup>40</sup>.

Por tanto, el aumento de la concentración urinaria de Cistatina C (CysCu) indica daño tubular renal y el aumento de la concentración plasmática (CysCp), disminución del FG <sup>41</sup>. Sin embargo los niveles de CysCp no son específicos de daño renal, encontrándose elevados en ancianos, varones, obesos, alteraciones tiroideas y pacientes sometidos a tratamiento inmunosupresor <sup>42</sup>.

En un estudio en pacientes críticos, la elevación de la CysCp se asoció al desarrollo de DRA y precedió a la elevación de la Crp en 2 días <sup>43</sup>. En pacientes sometidos a cirugía cardíaca los niveles de CysCp al ingreso en UCI predijeron el desarrollo de DRA, así como la necesidad de terapia sustitutiva renal <sup>44</sup>. En

un metaanálisis de 19 estudios realizados en poblaciones heterogéneas de pacientes, la CysCp predijo el desarrollo de DRA, siendo de menor utilidad la concentración urinaria <sup>45</sup>.

**Interleucina 18 (IL-18).** Citocina proinflamatoria de la familia de la Interleucina 1 (IL-1). Producida en monocitos, macrófagos y células tubulares proximales, por lo que se detecta en orina pocas horas después del inicio de la respuesta inflamatoria. Su concentración urinaria en pacientes con daño pulmonar agudo predijo el desarrollo de DRA, asociándose en un análisis univariante con la mortalidad <sup>46</sup>. En el DRA de etiología séptica, la excreción urinaria de IL-18 fue mayor que en aquellos de otras etiologías <sup>47</sup>. En un metaanálisis de 2013 que incluyó 18 estudios sobre el valor de su concentración urinaria para el diagnóstico de DRA de diferentes etiologías (cirugía cardíaca, contraste, sépticos) se encontró que la Odds Ratio (OR) diagnóstica para el DRA era de 4,22 (IC 95% [2,9-6,14]) con una sensibilidad de 0,58 y una especificidad de 0,75 <sup>48</sup>.

***Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1).*** Glicoproteína transmembrana fabricada por las células del túbulo proximal cuya expresión es mínima en condiciones normales y muy elevada tras la isquemia renal. Participa en el proceso de regeneración tras el daño epitelial y en la eliminación de células muertas en la luz tubular <sup>49</sup>. La pérdida del ribete en cepillo de las células tubulares en el daño renal incluye al dominio extracelular de KIM-1, con el consiguiente incremento de su concentración en orina. Los niveles de KIM-1 se encuentran más elevados en el DRA debido a isquemia que en los de otras etiologías <sup>50</sup> y se relacionan, en enfermos críticos, con la gravedad de la enfermedad, la necesidad de terapia sustitutiva renal y la mortalidad <sup>51</sup>.

***Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin (NGAL).*** Proteína de 25 kilodaltons, perteneciente a la superfamilia de las lipocalinas. Se describió inicialmente como una proteína ligada a la gelatinasa de los neutrófilos <sup>52</sup>. NGAL es un componente fundamental de la inmunidad innata, ya que interacciona

con los sideróforos producidos por las bacterias, favoreciendo su internalización y aumentando la concentración intracelular de hierro. Previene, asimismo, el crecimiento de bacterias que dependen de los sideróforos para mantener su aporte de hierro.

Se expresa en cantidades muy bajas en diferentes tejidos, entre ellos el riñón, aumentando marcadamente su producción en la inflamación. Constituye un biomarcador de activación leucocitaria sistémica <sup>53</sup>.

NGAL se filtra libremente y se reabsorbe a nivel tubular proximal por endocitosis. La lesión del epitelio proximal tubular altera su reabsorción. Además, en situaciones de DRA, la expresión de NGAL en el epitelio tubular distal y túbulo colector aumenta, incrementándose por tanto su concentración en orina (menor reabsorción y mayor liberación) <sup>38</sup>.

Es un marcador precoz de DRA, aumentando su concentración sérica a las 2 horas del daño y precediendo en más de 24 horas al incremento de la concentración sérica de creatinina <sup>54</sup>. Existe evidencia de que en pacientes críticos sometidos a cirugía cardíaca la concentración plasmática de NGAL parece correlacionarse con la gravedad del DRA <sup>55</sup>. Además se ha demostrado que el NGAL circulante es un marcador independiente de mortalidad en pacientes con DRA que requieren TCRR <sup>56</sup>.

Recientemente se ha demostrado que se pueden detectar niveles plasmáticos elevados de NGAL hasta en un 20% de todos los pacientes críticos sin una elevación concomitante de Crp. Esta situación recibe el nombre de DRA subclínico y es importante ya que estos pacientes tienen de 2 a 3 veces más posibilidades de precisar TCRR y fallecer <sup>57,58</sup>.

Como principal limitación, los niveles de NGAL en sangre se elevan en pacientes con Síndrome de Respuesta Inflamatoria Sistémica (SRIS), SG y SS <sup>59,60</sup>.

Es un hecho que hasta hoy ningún biomarcador ha demostrado una sensibilidad y especificidad suficiente para detectar, por sí solo, de forma eficiente y fidedigna, el DRA de forma temprana o los pacientes en riesgo de desarrollarlo<sup>58,61</sup>. Siendo cierto que la Crp y la diuresis continúan siendo las piedras angulares de la valoración de la función renal, es evidente que los nuevos biomarcadores son una herramienta clínica prometedora que probablemente podrán complementar a los parámetros clásicos. Un ejemplo sería la capacidad de estos nuevos marcadores para detectar fases más precoces del DRA o valorar de forma más fiable el grado de daño renal.

### **1.5.2.- Bioquímica e índices urinarios**

La evaluación y el diagnóstico del DRA se han normalizado a través de la reciente aceptación de los criterios RIFLE y AKIN. Sin embargo, estos criterios no permiten diferenciar los tipos de DRA (prerrenal, parenquimatoso y obstructivo). El uso de la bioquímica urinaria, y los índices que de ella se derivan (excreciones fraccionales de sodio y urea), podría en algunos tipos de DRA diferenciar entre formas prerrenales y parenquimatosas.

#### **Excreción fraccional de sodio (EFNa<sup>+</sup>)**

$$\frac{\text{Na}^+ \text{ u } \times \text{Cr p} \times 100}{\text{Na}^+ \text{ p } \times \text{Cr u}}$$

donde u: urinario; p: plasmático

Se trata de uno de los primeros índices utilizados para diferenciar patología prerrenal de parenquimatosa. Se basa en la premisa de que los túbulos normofuncionantes reabsorberán sodio en una situación prerrenal (funcional), manteniendo una EFNa<sup>+</sup> menor del 1%, mientras que los túbulos lesionados en un DRA parenquimatoso no serán capaces, por lo que la EFNa<sup>+</sup> será superior al 1%<sup>59</sup>. En 1976 Espinel<sup>62</sup> probó esta tesis en 17 pacientes altamente seleccionados, excluyendo a aquellos con ERC, glucosuria y bicarbonaturia.

Miller y colaboradores <sup>63</sup> evaluaron la  $EFNa^+$  en 102 pacientes con 5 tipos de DRA, objetivando que era sensible en daño prerrenal y NTA oligúrica; sin embargo, el 10% de pacientes con NTA establecida no oligúrica presentaban una  $EFNa^+$  inferior al 1%. Aquellos con uropatía obstructiva tenían una  $EFNa^+$  elevada, mientras que en los que padecían glomerulonefritis era baja.

Los pacientes con patología asociada que se caracteriza por avidez de sal (cirrosis, insuficiencia cardíaca, síndrome nefrótico, quemados y nefritis intersticial) pueden presentar daño renal parenquimatoso con  $EFNa^+$  baja <sup>64</sup>. También existen situaciones de depleción de volumen con una  $EFNa^+$  mayor del 1%, como podrían ser los vómitos incoercibles o el elevado débito por sonda nasogástrica <sup>65</sup>. Esto se debe a la bicarbonaturia: para compensar la alcalosis metabólica secundaria se excreta por vía urinaria bicarbonato. Éste es un potente anión que obliga a la excreción conjunta de cationes (sodio y potasio).

La coexistencia de una situación prerrenal y el uso de agentes diuréticos invalidarían el uso de este índice debido a su efecto natriurético <sup>66</sup>. Estos medicamentos son de uso muy común en las UCIs, con lo que la utilidad de este índice estaría muy disminuida en el entorno hospitalario.

### Excreción fraccional de Urea (EFUrea)

$$\frac{\text{Urea u} \times \text{Cr p} \times 100}{\text{Urea p} \times \text{Cr u}}$$

Se basa en la misma premisa que la  $EFNa^+$ , salvo que la reabsorción de urea está menos afectada por los diuréticos (de asa y Tiazidas) <sup>59</sup>. Estos actúan distalmente al túbulo proximal, lugar principal de reabsorción de la Urea.

Una EFUrea menor del 35% refleja una situación prerrenal, mientras que una excreción superior al 50% muestra una pérdida de la función tubular. Carvounis y colaboradores <sup>66</sup> probaron la utilidad de EFUrea en 102 pacientes con DRA prerrenal y en 25 con DRA parenquimatoso de varias etiologías. La EFUrea

menor del 35% mostró una sensibilidad del 90% y una especificidad del 96% para el diagnóstico de DRA prerrenal. Estudios posteriores no refrendaron tan buenos resultados: Pépin <sup>67</sup> estudió 99 pacientes, 66 con DRA prerrenal y 33 con daño parenquimatoso, encontrando que la EFUrea menor del 35% tenía una sensibilidad del 68% y una especificidad del 48% para el DRA prerrenal. Una de las posibles explicaciones para comprender las diferencias tan notables entre estos dos estudios es que los pacientes de Pépin tenían mayor comorbilidad, como ERC y exposición a diuréticos.

Así pues los índices bioquímicos urinarios, como la  $EFNa^+$  y la EFUrea, parecen tener una capacidad limitada para diferenciar la etiología del DRA sobre todo en aquellos pacientes con mayor comorbilidad o que desarrollan el cuadro en el hospital <sup>59,67</sup>. En una cohorte de pacientes ingresados que cumplían criterios AKIN, Hall <sup>68</sup> demostró que la  $EFNa^+$  y la EFUrea no eran útiles para establecer el pronóstico, entendido como empeoramiento de la función renal o mortalidad.

### **1.5.3.- Microscopía urinaria**

La valoración microscópica del sedimento de orina (SO) es una prueba tradicional para evaluar el DRA. La visualización de cilindros de glóbulos rojos se considera casi patognomónica de glomerulonefritis, siendo además numerosos los libros de texto y artículos de revisión que postulan que la presencia de células epiteliales tubulares, cilindros granulares o cilindros epiteliales son propios de la NTA. Asimismo, un sedimento sin hallazgos o con cilindros hialinos es consistente, según la literatura clásica, con una situación prerrenal <sup>59</sup>. Se trata de un razonamiento lógico puesto que tras una lesión isquémica o nefrotóxica se produce necrosis en el epitelio tubular, con lo que se excreta a la luz del túbulo células epiteliales tubulares individuales o en conglomerados, formando cilindros granulosos.

## Introducción

Un concepto importante a tener en cuenta es que las situaciones de daño prerrenal y parenquimatoso pueden coexistir, por lo que es fundamental evaluar el SO de forma cuantitativa <sup>59</sup>.

Graber <sup>69</sup> examinó el SO de pacientes diagnosticados de NTA adquirida en el hospital: el 76% mostraba células renales túbulo-epiteliales, el 62% cilindros granulares y el 76% células renales túbulo-epiteliales atípicas con vesículas citoplasmáticas. Afirman que a través del SO se podría confirmar el diagnóstico de NTA en aproximadamente el 75% de los pacientes.

Perazella <sup>70</sup> estudió la utilidad del SO y de un índice basado en el propio sedimento (Tabla 2) en 231 pacientes con DRA hospitalario. La probabilidad de padecer un DRA parenquimatoso se incrementaba de forma proporcional al número de células túbulo-epiteliales y cilindros granulares presentes en el SO. La presencia de un valor igual o superior a 2 en el índice tenía un valor predictivo positivo del 100% para DRA parenquimatoso.

Así pues, parece que la realización del SO es útil a la hora de diagnosticar la etiología del DRA.

En 1995 Marcussen y colaboradores <sup>71</sup> observaron que los hallazgos del SO tenían correlación con el pronóstico. El número de células epiteliales tubulares y de cilindros granulares presentes era proporcional al aumento de la Crp (empeoramiento de la función renal) y aquellos que requirieron diálisis tenían un mayor número de cilindros granulosos y células del epitelio tubular que los que no la necesitaron.

En 2010 Perazella <sup>72</sup> usó el índice previamente citado, para evaluar el pronóstico de 197 pacientes con NTA o DRA prerrenal. El incremento en su valor se relacionaba con un aumento del riesgo relativo de empeoramiento de DRA, de la necesidad de diálisis y por último del riesgo de muerte. Así pues el SO parece útil a la hora de predecir la severidad del DRA.

Puntuación	Descripción
<b>1 Normal</b>	0 células del epitelio tubular y 0 cilindros granulosos.
<b>2 Leve</b>	0 células del epitelio tubular y 1 a 5 cilindros granulosos ó 1 a 5 células del epitelio tubular y 0 cilindros granulosos.
<b>3 Severo</b>	1 a 5 células del epitelio tubular y 1 a 5 cilindros granulosos ó 0 células del epitelio tubular y 6 a 10 cilindros granulosos ó 6 a 20 células del epitelio tubular y 0 cilindros granulosos.

**Tabla 2. Puntuación en función de los hallazgos en el sedimento de orina desarrollado por Perazella y colaboradores <sup>70</sup>.**



## 2.- Sepsis

### 2.1.- Definición y diagnóstico. Definiciones futuras

La sepsis se define como la presencia (probable o documentada) de infección asociada a manifestaciones sistémicas. La Sepsis Grave (SG) asocia disfunción orgánica o hipoperfusión tisular. El Shock Séptico (SS) se define como la hipotensión secundaria a la sepsis que es persistente y refractaria a la resucitación volumétrica adecuada <sup>73</sup>.

Los criterios diagnósticos de sepsis según la Conferencia Internacional de Consenso de 2001 (Sepsis 2) <sup>74</sup> se describen en la siguiente tabla. (Tabla 3)

INFECCIÓN, DOCUMENTADA Ó SOSPECHADA, Y AL MENOS DOS DE LAS SIGUIENTES
<b>Constantes generales</b> Fiebre (>38,3°C) ó hipotermia. Taquicardia >90 lpm ó más de dos desviaciones estándar del valor normal. Taquipnea. Alteración del estado mental. Edema significativo ó balance positivo acumulado. Hiperglucemia (>140 mg/dl) en ausencia de diabetes.
<b>Variables inflamatorias</b> Leucocitosis (>12.000/ml) ó leucopenia (<4.000/ml). Número normal de leucocitos con >10% de formas inmaduras. Proteína C reactiva plasmática mayor de dos desviaciones estándar del valor normal. Procalcitonina plasmática superior a dos desviaciones estándar del valor normal.
<b>Variables hemodinámicas</b> Hipotensión arterial (PAS <90 mm Hg, PAM <70 mm Hg).
<b>Variables de disfunción orgánica</b> Hipoxemia (PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> <300). Oliguria (diuresis <0,5 ml/kg/h durante al menos 2 horas, a pesar de adecuada resucitación) Incremento de la Creatinina >0,5 mg/dl. Coagulopatía (INR>1,5 ó aPTT>60 segundos). Trombocitopenia. Ileo paralítico. Hiperbilirrubinemia.
<b>Variables de perfusión tisular</b> Hiperlactacidemia. Disminución del relleno capilar.

**Tabla 3. Criterios diagnósticos de sepsis.**

Recientemente un grupo de expertos de la *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) y la *European Society of Intensive Care Medicine* (ESICM) han desarrollado nuevas guías en las que redefinen el concepto de sepsis y SS<sup>75,76,77</sup>. Este trabajo fue realizado a través del consenso entre expertos, una revisión literaria exhaustiva y el estudio de 1,3 millones de historias clínicas de pacientes con sospecha de infección, que fueron tratados entre el 1 de Enero de 2010 y el 31 de Diciembre de 2012 en 12 hospitales adheridos al Centro Médico de la Universidad de Pittsburgh.

Definen la sepsis como una respuesta desregulada a la infección que ocasiona disfunción de uno o varios órganos que pone en riesgo la vida. Éste nuevo énfasis en la disfunción orgánica nace de un mayor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis, que engloba la respuesta tanto inflamatoria como antiinflamatoria, así como cambios metabólicos, hormonales y en la coagulación. Todas estas alteraciones causan una respuesta desregulada a la infección que puede ocasionar disfunción orgánica.

Se hace especial hincapié en que los criterios de SRIS que se han utilizado durante más de 20 años para diagnosticar la sepsis pueden desarrollarse en enfermedades banales como un resfriado o en situaciones como el ejercicio físico.

Para identificar los criterios diagnósticos que mejor caracterizaran a la nueva definición de sepsis, analizaron la validez de los criterios SRIS, el índice *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA) y el *Logistic Organ Dysfunction System* (LODS) como predictores de mortalidad en pacientes infectados. Encontraron que en los pacientes infectados adultos ingresados en UCI, los índices SOFA y LODS tenían un valor predictivo positivo similar entre ellos y superior a los criterios SRIS. Las nuevas guías recomiendan el uso de SOFA para evaluar a los pacientes ingresados en UCI con diagnóstico o sospecha de infección: un incremento de dos o más puntos sobre el SOFA basal en paciente con infección activa reúne los criterios de sepsis.

Como para la realización del índice SOFA se requieren valores analíticos, el grupo de expertos recomienda realizar una versión abreviada denominada *quick* SOFA (qSOFA) para valorar pacientes fuera de la UCI. Tras múltiples regresiones logísticas desarrollaron un modelo consistente en tres signos clínicos: un estado mental alterado, una PAS de 100 mm Hg o menor y una frecuencia respiratoria de 22 rpm o mayor. Si un paciente reúne 2 de los criterios qSOFA las guías recomiendan someterlo a una monitorización estrecha y, si es posible, el ingreso en UCI.

Las guías también actualizan la definición de SS como el subconjunto de sepsis en que las disfunciones circulatorias y metabólico/celulares están asociadas a un aumento de la mortalidad. Los criterios clínicos para definir un SS serían la hipotensión que precisa tratamiento vasopresor para mantener una PAM superior a 65 mm Hg y un lactato sérico superior a 2 mmol/l tras una adecuada resucitación con fluidos.

### **2.2.- Epidemiología. Magnitud del problema**

La SG y el SS son dos de los principales problemas de salud pública a escala mundial, afectando a millones de personas al año, con una incidencia creciente y una mortalidad elevadísima, que en muchos casos excede el 25% <sup>78,79,80</sup>.

El 2% de los pacientes ingresados en EEUU padecen SG. De ellos, la mitad son tratados en UCI, lo que representa el 10% de los ingresos en estas unidades <sup>81</sup>. En total el número de casos de SG supera los 750.000 por año y estudios recientes afirman que están aumentando <sup>82</sup>. El aumento de la incidencia del síndrome séptico es debido al envejecimiento poblacional, a la generalización de la medicación inmunosupresora y a la progresiva difusión de infecciones por gérmenes multirresistentes <sup>79,78</sup>.

La sepsis genera unos costes anuales estimados de 25.000.000.000 de dólares en EEUU <sup>81,82</sup>.

### 2.3.- Etiología

La sepsis ocurre como resultado de infecciones, tanto comunitarias como asociadas a cuidados sanitarios. La neumonía es la causa más común, ocasionando aproximadamente el 50% de los casos, seguida de infecciones intraabdominales y del tracto urinario <sup>83</sup>. Los hemocultivos sólo son positivos en un tercio de los casos y hasta en un 30% de los episodios sépticos todos los cultivos de las muestras solicitadas resultan estériles <sup>78</sup>.

Respecto a los gérmenes, los que más frecuentemente causan sepsis son *Staphylococcus aureus* y *Streptococcus pneumoniae* dentro de los Gram positivos; y *Escherichia coli*, cepas de *Klebsiella* y *Pseudomonas aeruginosa* entre los Gram negativos.

Un reciente estudio que englobó a más de 14.000 pacientes críticos en 75 países, evidenció que en el 62% de los que padecían SS con cultivos positivos se aisló una bacteria Gram negativa, en el 47% una bacteria Gram positiva y en el 17% un hongo <sup>84</sup>.

Hay muchos factores de riesgo descritos que favorecen el desarrollo de sepsis, de ellos los más importantes son: enfermedades crónicas (Enfermedad Pulmonar Obstructiva Crónica, diversos tipos de cáncer, Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida), la utilización de medicación inmunosupresora y la predisposición genética <sup>83</sup>. Tanto la edad, como el sexo y la raza influyen en la incidencia de sepsis, siendo más frecuente en niños y ancianos, en hombres y en personas de raza negra <sup>78</sup>.

### 2.4.- Fisiopatología

La respuesta del huésped a la infección se inicia cuando las células de respuesta inmune innatas, macrófagos sobre todo, reconocen y se unen a componentes de microorganismos llamados *Pathogen-Associated Molecular Patterns* (PAMPs). Esto puede ocurrir a través de varios mecanismos:

*Pattern Recognition Receptor* (PRR). Receptores de reconocimiento de patrón en la superficie de las células inmunes del huésped. Hay cuatro familias: toll-like, tipo C de lecitina, de ácido retinoico inducible del gen 1 y de dominio vinculado a nucleótido <sup>85</sup>.

*Triggering Receptor Expressed on Myeloid cells 1* (TREM-1) y *Myeloid DAP12-associating Lectin-1* (MDL-1). Receptores expresados en la superficie de células mieloides, pueden reconocer y unirse a fragmentos de microorganismos <sup>86</sup>.

La unión de los receptores a los componentes de microorganismos tiene múltiples efectos:

Por una parte, induce la activación de un gran número de genes que codifican citoquinas proinflamatorias como *Tumor Necrosis Factor alpha* (TNF $\alpha$ ), IL-1, *Intercellular Adhesion Molecule-1* (ICAM-1) y óxido nítrico (NO) <sup>87</sup>.

También produce la activación de los leucocitos polimorfonucleares (PMN), que expresan moléculas de adhesión que les permiten migrar al lugar de la infección. La liberación de mediadores de inflamación por parte de los PMN es la responsable de los signos cardinales de la inflamación. Si la sepsis genera lesión tisular, la respuesta inmune se puede perpetuar a través de los *Damage-Associated Molecular Patterns* (DAMPs). Se trata de biomoléculas intracelulares del anfitrión que, una vez liberadas tras la lesión celular, actúan como potentes mediadores inflamatorios <sup>88</sup>.

Este proceso está altamente regulado por una mezcla de mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios segregados por los PMN: Bone y colaboradores <sup>89</sup> desarrollaron la idea de que tras la respuesta inflamatoria inicial se producía un síndrome de respuesta compensatoria antiinflamatoria. La infección desencadena una respuesta inmune mucho más compleja, variable y prolongada de la que se creía, en la que los mecanismos tanto proinflamatorios como antiinflamatorios se mezclan, y pueden contribuir tanto a la desaparición de la infección y a la recuperación del tejido, como a la lesión orgánica y

desarrollo de infecciones secundarias <sup>90</sup>. La respuesta específica de cada paciente depende tanto del patógeno causante (carga y virulencia) como del huésped (características genéticas y comorbilidad), con diferentes respuestas en función del grado de afectación.

En general la reacción proinflamatoria (dirigida a eliminar los patógenos invasores) es la responsable del daño tisular, mientras que la respuesta antiinflamatoria está implicada en el aumento de la susceptibilidad a infecciones posteriores. El balance neto entre mediadores proinflamatorios y antiinflamatorios regula el proceso de la inflamación, incluyendo adherencia, quimiotaxis y fagocitosis. Si los mediadores están balanceados y el proceso infeccioso se supera, la homeostasis se recuperará <sup>91</sup>.

La sepsis ocurre cuando la liberación de mediadores proinflamatorios en respuesta a una infección exceden los límites del medio local, conduciendo a una respuesta generalizada. Puede ser conceptualizada como una **inflamación maligna intravascular** <sup>92</sup>.

**Inflamación:** las características de la sepsis son exageraciones de la respuesta inflamatoria normal.

**Maligna:** incontrolada, no regulada y auto-mantenida.

**Intravascular:** el torrente sanguíneo dispersa los mediadores que de otro modo quedarían confinados en el espacio intersticial.

No está claro por qué la respuesta inmune, que suele quedar localizada, ocasionalmente se dispersa generando la sepsis. La respuesta es probablemente multifactorial:

Se relaciona con el tipo de microorganismos. Los componentes de la pared celular bacteriana (endotoxinas, peptidoglicanos) y los productos bacterianos (enterotoxinas estafilocócicas, exotoxinas A de *Pseudomona*, proteínas M del *Streptococo*  $\beta$  hemolítico del grupo A) pueden contribuir a la progresión de la infección local hacia la sepsis <sup>4</sup>.

Igualmente, existe un exceso de mediadores proinflamatorios. Tanto el TNF $\alpha$  como la IL-1 pueden causar fiebre, hipotensión, leucocitosis, inducción de otras citoquinas proinflamatorias así como la activación de la coagulación y la fibrinólisis <sup>93</sup>.

Hay evidencia de que la activación del complemento juega un papel importante en la sepsis; la inhibición de la cascada del complemento disminuye la inflamación y mejora la mortalidad en modelos animales <sup>94</sup>.

Finalmente, cabe destacar la susceptibilidad genética de los enfermos. Varios *Single Nucleotide Polymorphism* (SNP) están asociados a una elevada susceptibilidad a la infección y un pobre pronóstico. Incluyen aquellos que codifican citoquinas, receptores de superficie celular, ligandos de lipopolisacáridos y caspasas <sup>95</sup>.

La lesión inflamatoria generalizada provoca lesión celular, que es la precursora de la disfunción orgánica. Aunque los mecanismos que subyacen en ésta sólo han sido parcialmente aclarados, la oxigenación tisular juega un papel primordial. Muchos factores como la hipotensión, la rigidez de los eritrocitos y la trombosis microvascular contribuyen a la hipoxia tisular en el SS. La inflamación puede causar disfunción en el endotelio vascular, acompañado de muerte celular y pérdida de la integridad de la barrera, dando lugar a edema <sup>96</sup>.

La disfunción mitocondrial secundaria a la sepsis es esencial en la lesión celular. Los mediadores proinflamatorios pueden causar alteraciones mitocondriales por una gran variedad de mecanismos como la inhibición enzimática, el estrés oxidativo o la lesión de ADN mitocondrial, desarrollando citotoxicidad <sup>97</sup>.

Los mediadores proinflamatorios pueden inducir una extensa apoptosis entre los linfocitos, las células dendríticas y las células epiteliales, lo que da como resultado una disminución del aclaramiento de los microorganismos invasores, favoreciendo la progresión de la infección <sup>98</sup>.

## 2.5.- Efectos órgano-específicos

La sepsis puede afectar a cualquier sistema orgánico. A continuación se detallan los afectados más frecuentemente.

**Cardiocirculatorio.** Aunque en la fase inicial de la sepsis la mayor parte de los pacientes mantienen un Gasto Cardíaco (GC) normal o aumentado, la vasodilatación difusa conlleva hipotensión <sup>4</sup>. Se trata probablemente de una consecuencia no intencionada de la liberación de mediadores vasoactivos, cuyo propósito sería mejorar la autorregulación metabólica. Entre estos mediadores estarían la prostaciclina y el NO que están producidos por el endotelio vascular <sup>99</sup>. A la hipotensión también pueden contribuir otros factores:

La redistribución del fluido intravascular al espacio intersticial como consecuencia del incremento de la permeabilidad endotelial y un tono vascular arterial reducido <sup>96</sup>.

La disfunción sistólica y diastólica, debido a la liberación de sustancias depresoras de la contractilidad cardíaca <sup>100</sup>.

Los síndromes cardiorrenales (Tabla 4) son entidades clínicas y fisiopatológicas, recientemente descritos, que se definen por la presencia concomitante de disfunción renal y cardíaca<sup>101</sup>. Según la clasificación realizada por Ronco y colaboradores <sup>102</sup> existen cinco tipos de síndromes cardiorrenales, siendo el tipo 5 el asociado a la sepsis. Respecto a la etiopatogenia de esta enfermedad hay múltiples factores que afectan tanto a la función renal como a la cardíaca: shock, disfunción endotelial, alteración de la permeabilidad capilar, pérdida de la regulación del tono vascular y lesión inflamatoria generalizada <sup>103</sup>.



## Introducción

### Síndrome cardio-renal tipo 1

Deterioro agudo de la función cardíaca que produce un daño y/o disfunción renal aguda

### Síndrome cardio-renal tipo 2

Anomalías crónicas de la función cardíaca que conducen a disfunción renal crónica

### Síndrome cardio-renal tipo 3

Deterioro agudo de la función renal que conduce a un deterioro agudo de la función cardíaca

### Síndrome cardio-renal tipo 4

Anomalías crónicas de la función renal que conducen a enfermedad cardíaca

### Síndrome cardio-renal tipo 5

Condiciones sistémicas que causan de manera simultánea una disfunción cardíaca y renal

#### Tabla 4. Esquema de los síndromes cardio-renales

La microcirculación es la estructura que más se daña en la sepsis: hay una disminución marcada del número de capilares funcionales, lo que impide la extracción máxima de oxígeno. Los estudios que permiten la visualización *in vivo* de la microvascularización gástrica y sublingual en pacientes con y sin sepsis objetivaron que los sépticos tenían una menor densidad capilar <sup>104</sup>.

La sepsis induce cambios fenotípicos a nivel del endotelio capilar. Esto ocurre a través de interacciones directas e indirectas entre las células endoteliales y los componentes de la pared bacteriana. Estos cambios fenotípicos pueden causar disfunción endotelial, que se asocia con anormalidades en la coagulación, disminución de la deformabilidad de los glóbulos rojos, sobreexpresión de moléculas de adhesión y adherencia de leucocitos y plaquetas. La activación difusa endotelial motiva una fuga plasmática y el desarrollo de edema tisular generalizado, que es rico en proteínas <sup>96,105</sup>.

**Pulmonar.** La sepsis aumenta la permeabilidad microvascular, provocando edema alveolointersticial <sup>106</sup>. El atrapamiento de neutrófilos en la microcirculación amplifica la lesión a nivel de la membrana alveolocapilar, intensificando la fuga plasmática. El resultado es el desarrollo de edema pulmonar, lo que crea alteraciones de la ventilación-perfusión e hipoxemia.

**Renal.** La sepsis se acompaña frecuentemente de DRA. Los mecanismos que lo ocasionan no son completamente conocidos. La vasoconstricción renal, la liberación de citoquinas así como la activación de neutrófilos podrían contribuir en un grado no cuantificado a la explicación clásica de NTA causada por hipoperfusión y/o hipoxia. Este punto se desarrollará más adelante.

**Hepático.** El hígado actúa como primera línea de defensa a través del sistema reticuloendotelial eliminando bacterias que han entrado en el sistema porta. Su disfunción permite el acceso al sistema circulatorio de estos productos lesivos <sup>106</sup>.

**Coagulación.** La SG y el SS casi siempre se asocian con alteraciones de la coagulación, cursando frecuentemente con coagulación intravascular diseminada (CID) <sup>4</sup>. La activación excesiva de la coagulación es generada por el factor tisular (una glicoproteína transmembrana presente en varios tipos celulares), por el deterioro de los mecanismos anticoagulantes (incluyendo el de la proteína C) y por el déficit de retirada de fibrina debido a la depresión del sistema fibrinolítico <sup>107</sup>.

**Digestivo.** Las disfunciones circulatorias propias de la sepsis pueden alterar la mucosa gastrointestinal, permitiendo la translocación bacteriana y de endotoxinas a la circulación sistémica <sup>4</sup>.

**Sistema Nervioso Central.** Se afecta frecuentemente en el proceso séptico. La complicación más frecuente es la alteración del sensorio (encefalopatía), cuya patogénesis está pobremente definida: disrupción de la barrera hematoencefálica con infiltración leucocitaria y exposición a citoquinas

## **Introducción**

---

proinflamatorias, cambios en el metabolismo, alteraciones en la señal celular, etcétera <sup>108</sup>.

### **3.- Daño Renal Agudo Séptico**

#### **3.1.- Definición**

El DRA de etiología séptica se define por la presencia simultánea de los criterios de DRA y sepsis, en ausencia de otras causas claras y establecidas de DRA ajenas a la sepsis.

#### **3.2.- Epidemiología. Magnitud del problema**

El DRA afecta aproximadamente al 35% de los pacientes ingresados en UCI <sup>12</sup>. La incidencia de DRA en la sepsis es mayor del 20%, aumentando hasta el 23% y el 51% si existe SG ó SS, respectivamente <sup>29</sup>. La sepsis en sus diferentes formas es la causa más importante de DRA en pacientes ingresados en UCI: el estudio de Uchino <sup>29</sup>, realizado en 54 hospitales de 23 países, mostró que casi el 50% de todas los DRA se debían a la sepsis. Este dato se vio refrendado en otros estudios de gran volumen de pacientes como FINNAKI <sup>109</sup> o BEST kidney <sup>110</sup>, realizados en diferentes períodos de tiempo, en los que se objetivó DRA en la mitad de los enfermos sépticos.

Un estudio que reclutó a más de 14.000 pacientes realizado en varias UCIs de Australia y Nueva Zelanda <sup>19</sup>, observó que las proporciones de pacientes con DRA séptico estratificados según terminología RIFLE fueron: "Riesgo" 38,5%, "Lesión" 38,8% y "Fallo" 22,7%.

El DRA séptico determina de forma dramática el pronóstico: el estudio BEST kidney <sup>110</sup> detectó una mortalidad hospitalaria del 70% en los pacientes que lo padecían. El pronóstico se ensombrecía aún más a mayor edad y necesidad de fármacos vasoactivos y/o ventilación mecánica.

El estudio de 2014 IVOIRE <sup>111</sup> mostró una mortalidad a los 90 días de en torno al 50% en pacientes con DRA de etiología séptica.

### 3.3.- Fisopatología. Paradigma inflamatorio

Las principales causas de DRA (sepsis, cirugía mayor, fallo cardíaco e hipovolemia) están asociadas frecuentemente a shock. Es por esto que hasta un pasado reciente el DRA séptico se consideraba una enfermedad de la macrocirculación renal, secundario a la isquemia, que generaba lesión celular y NTA <sup>112,113</sup>.

Sin embargo, cada vez hay una mayor evidencia, tanto clínica como experimental, de que las alteraciones en la función renal pueden ocurrir en ausencia de hipoperfusión. Así la oclusión casi total de la arteria renal durante 2 horas se asocia con una disminución transitoria del FG, no desarrollando DRA establecido tras la reperfusión <sup>114</sup>. Asimismo, los supervivientes de una parada cardiorrespiratoria (modelo de isquemia caliente por definición) no suelen desarrollar DRA en ausencia de shock cardiogénico posterior <sup>115</sup>. Esto indica que, en humanos, un período significativo aislado de isquemia caliente no es suficiente por sí solo para desencadenar DRA. Por tanto, una reducción aunque sea importante del Flujo Sanguíneo Renal (FSR) parecería insuficiente para generar DRA.

En cuanto a la evidencia en pacientes sépticos, Murugan y colaboradores <sup>116</sup> en un estudio que enroló a más 1.800 pacientes con diagnóstico de neumonía, encontró que el DRA es frecuente aún en aquellos sin criterios de gravedad (sin ingreso en UCI ni evidencia de inestabilidad hemodinámica).

Por el contrario, datos clínicos recientes obtenidos mediante técnicas novedosas de Resonancia Magnética Nuclear (RMN), que revelaron que un DRA establecido se asocia a una reducción del FSR proporcional al GC <sup>117</sup>.

Para reconciliar estas dos visiones necesitamos saber cómo afecta la sepsis al FSR y a la oxigenación, cómo estos cambios lesionan la función renal y si la reducción del FSR durante el DRA establecido es causa o consecuencia del DRA.

Se sabe que la autorregulación del FSR está alterada en enfermos sépticos antes y durante el desarrollo de DRA, así que el FSR varía con el GC <sup>117,118</sup>. Brenner y colaboradores <sup>119</sup> desarrollaron y estudiaron un catéter de termodilución posicionado vía percutánea en la vena renal en ocho pacientes sépticos, demostrando que el DRA se generaba aún con valores normales ó incluso elevados de FSR. En modelos hiperdinámicos el DRA ocurre a pesar de mantener un FSR aumentado <sup>120</sup>, pudiendo estar el aclaramiento de creatinina disminuido en procesos sépticos que no cursan con hipotensión sistémica <sup>116</sup>. Esto sugiere que en la patogénesis del DRA séptico, podría mediar tanto un desequilibrio entre la resistencia de las arteriolas aferentes y eferentes del glomérulo como una lesión tubular directa.

En modelos experimentales de sepsis en animales pequeños está demostrada una reducción de FSR debido a la reducción en el GC <sup>121</sup>. Aunque esto sugiere isquemia como causa de DRA, se ha comprobado recientemente que, previa reducción del FSR, hay un incremento en la permeabilidad capilar renal, así como alteraciones en la microcirculación cortical y generación de productos nitrogenados <sup>122</sup>.

En modelos porcinos de sepsis se demuestra que aquellos que desarrollan DRA aumentan la resistencia vascular renal a las 18-22 horas de inducida la sepsis. Esta alteración es precedida de un aumento significativo en las citoquinas proinflamatorias <sup>123</sup>. Estos hallazgos sugieren alteraciones en la circulación renal así como mecanismos inflamatorios sistémicos en la génesis del DRA séptico.

Por último, Mariano y colaboradores <sup>124</sup>, usando cultivos celulares, pudieron reproducir las características fundamentales de la lesión séptica en el epitelio tubular humano sano exponiéndolo a suero de pacientes con SS.

Observaciones experimentales como éstas cuestionan la idea de que la isquemia tisular sea el factor desencadenante del DRA séptico aun cuando el FSR esté reducido. La evidencia afirma que la respuesta inflamatoria y las

alteraciones en la microcirculación son las responsables de la génesis y el mantenimiento de la disfunción renal de causa infecciosa. El DRA séptico podría tratarse de una forma única de disfunción renal: la hiperémica <sup>125</sup>.

Una de las limitaciones para seguir avanzando en el conocimiento de la patogénesis del DRA séptico es la carencia de muestras biológicas, dado que el riesgo-beneficio que supone la realización de una biopsia no es aceptable.

En una revisión de estudios histopatológicos *postmortem* en pacientes sépticos, se describen lesiones tubulares heterogéneas, parcheadas, con vacuolización apical y ausencia de NTA o apoptosis como principal hallazgo <sup>126</sup>. Según los propios autores, los estudios están lastrados por el escaso número de biopsias realizado, el diferente estadio evolutivo en el que se hace la biopsia, la capacidad de recuperación de la nefrona y la propia complejidad del cuadro séptico.

Takasu y colaboradores <sup>127</sup> realizaron la necropsia a 67 pacientes fallecidos por sepsis: el estudio histopatológico renal mediante microscopía óptica reveló, en la mayor parte de los casos, células del epitelio tubular de apariencia normal. Usando microscopía electrónica se evidenció lesión tubular renal frecuente con ausencia de necrosis o apoptosis. El hallazgo más habitual fue *swelling* mitocondrial. Según los propios autores el grado de lesión celular no es proporcional a la disfunción orgánica, haciendo que sea poco probable la única causa del DRA.

Estos hallazgos son concordantes con una revisión sistemática de la literatura publicada sobre la histopatología del DRA séptico, realizada por Langenberg <sup>128</sup>. Los hallazgos compatibles con NTA eran muy poco frecuentes (22% de 184 pacientes estudiados), presentando la mayoría de las muestras cambios leves e inespecíficos. La presencia de apoptosis también era escasa. Esto apoya la idea de la existencia de otro mecanismo etiopatogénico distinto a la hipoperfusión en el DRA séptico. La relevancia del estudio se vió disminuida por el escasísimo

tamaño muestral, debido probablemente a la preocupación por las complicaciones de la biopsia y a la falta de un tratamiento específico.

Tanto en humanos como animales la histopatología de la sepsis revela, independientemente del estadio, de la severidad de la enfermedad y del órgano examinado, la presencia de tres alteraciones principales: **inflamación, microangiopatía y respuesta bioenergética adaptativa a la lesión** <sup>99,122,129</sup>. Estas tres alteraciones conforman los pilares fundamentales de una reciente teoría patogénica del DRA séptico, que pretende ser unificadora, propuesta por Hernando Gómez <sup>130</sup>.

Dado que la apoptosis o necrosis ocurren en menos del 5% de las células tubuloepteliales <sup>126,127,128</sup>, el DRA asociado a la sepsis podría ser la manifestación temprana, tanto clínica como bioquímica, de una respuesta adaptativa de las células tubulares a una señal de peligro nociva. La interacción de la inflamación y la microangiopatía define y amplifica esta señal, a la que responde la mitocondria de las células tubulares generando una desregulación y un cambio en las prioridades de los procesos celulares favoreciendo la supervivencia celular individual, a expensas de la función renal.

## Inflamación

Los mediadores inflamatorios producidos durante la sepsis, ya sean derivados de patógenos (PAMPs) ó de células inmunes (DAMPs) alertan y guían al sistema inmune para luchar contra la infección, mediando también en la lesión celular <sup>85,86,88</sup>. Los DAMPs y PAMPs pueden ser reconocidos también por células epiteliales y parenquimatosas a través de determinadas familias de receptores: *Toll-Like Receptors* (TLRs), *NOD-Like Receptors* (NLRs) y *RIG-I-Like Receptors* (RLRs) <sup>85</sup>. El hecho de que el riñón reciba el 20% del GC y filtre aproximadamente 140 ml/min de plasma, hace que esté particularmente expuesto a estos mediadores. Se ha demostrado recientemente que las células



del epitelio tubular pueden reconocer estos mediadores a través de los receptores TLR-2 y TLR-4 <sup>131</sup>.

### Microangiopatía

La sepsis causa una profunda alteración tanto de la macrocirculación como la microcirculación <sup>4,104</sup>. Ésta última se caracteriza por un aumento de la heterogeneidad de la distribución del FSR y una menor proporción de los capilares con un flujo continuo <sup>104,130,132,133</sup>.

La alteración de la microcirculación ocurre de forma muy precoz en el DRA séptico y es independiente del FSR (que en la mayor parte de los pacientes en las fases iniciales de la sepsis, tras restaurar la volemia, es normal o elevado) <sup>4,132,133</sup>. Esto invalidaría la existencia de una fase prerrenal (funcional) en la etiopatogenia del DRA séptico.

Son muchos los mecanismos implicados en la microangiopatía: disfunción endotelial, excesiva rigidez de los glóbulos rojos, activación leucocitaria, lesión del glicocálix celular y activación de la coagulación con depósito de fibrina <sup>133</sup>.

La lesión endotelial y las alteraciones en la microcirculación contribuyen decididamente a la lesión celular a través de varios mecanismos. De una parte, se encuentra la pérdida de la regulación del tono vascular, pudiendo crear áreas de hipoperfusión <sup>118,132</sup>. Asimismo, la disfunción endotelial se asocia con la pérdida de la función de barrera, con el consiguiente aumento de la permeabilidad vascular y el desarrollo de edema intersticial <sup>96</sup>. Esta situación compromete la oxigenación de los tejidos al aumentar la distancia de difusión del oxígeno a las células e incrementa la postcarga venosa (lo que es especialmente importante en el riñón al tratarse de un órgano encapsulado) <sup>132</sup>.

La sepsis provoca un incremento de la producción de NO, que es una pieza clave en la génesis de la disfunción microvascular: su inhibición normaliza el flujo microvascular y preserva la función renal <sup>134</sup>. La expresión de uno de sus

más importantes catalizadores, la NO sintetasa inducible, es regionalmente heterogénea, lo que puede crear zonas sin NO, por tanto sin capacidad para la vasodilatación y en riesgo de padecer hipoxia <sup>132</sup>. Junto con la inflamación y el estrés oxidativo, el desajuste entre el endotelio y la NO sintetasa produce una pérdida en los mecanismos reguladores y de defensa como la vasodilatación, la inhibición plaquetaria y la preservación del glicocálix <sup>135</sup>. El glicocálix es una capa externa del endotelio, compuesta por glucoproteínas y proteoglicanos ramificados que protruye hacia la luz del capilar. Su lesión altera el flujo de los eritrocitos, aumenta la permeabilidad del endotelio y expone moléculas de adhesión endotelial <sup>136</sup>.

La activación de la coagulación junto con el depósito de fibrina, la excesiva rigidez de los eritrocitos y la lesión endotelial son los responsables de la trombosis capilar que generan áreas parcheadas de isquemia <sup>133</sup>.

La disfunción microvascular produce áreas de flujo lento peritubular, lo cual es fundamental a la hora de amplificar la señal inflamatoria <sup>130</sup>. Además hay una sobreexpresión de moléculas inflamatorias (ICAM-1) que contribuyen al aumento de la diapédesis leucocitaria, lo que motiva una mayor exposición del endotelio y las células epiteliales tubulares a leucocitos activados secretores de citoquinas así como otros DAMPs y PAMPS <sup>137</sup>. Esto amplifica la señal inflamatoria causando en las células del epitelio tubular estrés oxidativo y vacuolización. En último término, las propias células epiteliales transmiten de forma paracrina la señal inflamatoria a células de su vecindad.

Estos fenómenos generan áreas parcheadas de hipoperfusión e hipoxia, que pueden contribuir al proceso inflamatorio y a la desregulación metabólica en el epitelio tubular <sup>130,132,133</sup>.

### **Respuesta bionérgica adaptativa**

A diferencia de lo que ocurre en las lesiones por isquemia-reperfusión o hipovolemia mantenida, el DRA asociado a la sepsis no se caracteriza por una

NTA, habiendo una sorprendente ausencia de necrosis y apoptosis en los cortes histológicos <sup>126,127,128</sup>. Al contrario, según la teoría de Hernando Gomez y colaboradores <sup>130</sup>, las células epiteliales renales limitan lo que en otros casos podrían ocasionar la necrosis ó apoptosis: daño al DNA y desequilibrio energético.

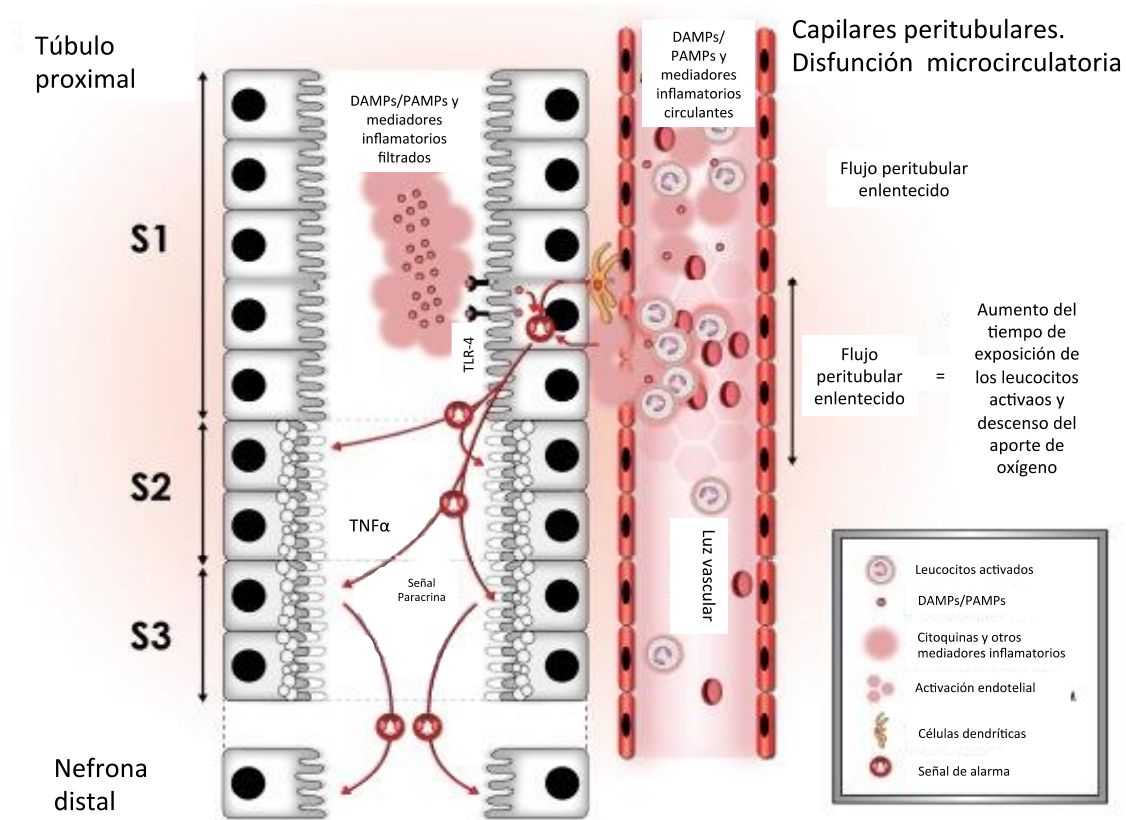
El estrés oxidativo está directamente relacionado con el desarrollo de disfunción tubular <sup>138</sup>. La génesis de este estrés oxidativo está en relación a la interacción de DAMPs/PAMPs y el epitelio tubular. La sepsis induce en todo el epitelio tubular renal la expresión de receptores TRL-4, que reconocen activamente a DAMPs y PAMPs <sup>139</sup>. Kalakeche y colaboradores <sup>131</sup> demostraron recientemente que el receptor de membrana TRL-4 reconocía al lipopolisacárido en el segmento S1 del túbulo proximal, internalizándolo mediante endocitosis y generando una explosión oxidativa en los segmentos tubulares adyacentes. Hernando Gómez <sup>130</sup> afirma que esta respuesta oxidativa desencadena la respuesta adaptativa del epitelio tubular dirigida a un cambio en las prioridades del uso energético: disminución del metabolismo, transporte de iones y detención del ciclo celular. Esta respuesta estaría destinada a mantener la integridad celular a largo plazo, sacrificando la función celular en el período inicial del cuadro.

La disfunción mitocondrial es frecuente en la lesión inflamatoria, generando especies reactivas de oxígeno (radicales libres, peróxidos, átomos de oxígeno) con gran poder oxidativo y capacidad para dañar la célula <sup>97</sup>. Sin embargo, la célula puede defenderse mediante mecanismos de control de calidad como la reparación mitocondrial, la digestión y eliminación de aquellas mitocondrias no subsidiarias de reparación (mediante un tipo especial de autofagia llamado mitofagia) y la reconstitución de un nuevo y sano conjunto de mitocondrias (proceso llamado biogénesis) <sup>140,141</sup>.

En la sepsis el estrés oxidativo, la inflamación mediada a través de los receptores TLR y las alteraciones en el transporte de iones son potentes activadores de la mitofagia y biogénesis <sup>140</sup>.

La mitocondria está íntimamente involucrada en la regulación del ciclo celular <sup>140</sup>. La detención del ciclo celular podría ser importante en la estrategia de defensa en el contexto de sepsis. Esto limitaría el daño celular (mediante la reducción del consumo energético así como limitando la replicación de DNA dañado), permitiendo a la célula recuperar su función en el futuro <sup>142</sup>.

El antiguo paradigma que consideraba la etiopatogenia del DRA séptico secundario a isquemia renal por disfunción macrovasuclar está muy cuestionado. Los recientes hallazgos que evidencian que el DRA séptico se puede producir con un FSR normal e incluso aumentado (con lo que no existiría una fase prerrenal), junto con la ausencia de apoptosis y necrosis de las células epiteliales en los estudios histopatológicos (frecuentes en las lesiones de isquemia y reperfusión) hacen necesario una nueva explicación. La reciente teoría propuesta por Hernando Gómez <sup>130</sup> sugiere que la respuesta inflamatoria durante la sepsis provoca una respuesta adaptativa de las células tubuloepteliales, que origina una disminución de los procesos celulares no esenciales con la intención de minimizar el gasto energético y asegurar la supervivencia celular. El resultado inicial es la disfunción renal. La simultaneidad de la inflamación renal y la disfunción microvascular incrementa la cantidad de mediadores deletéreos, lo que exacerba la respuesta adaptativa. Además, la lesión endotelial juega un papel trascendental en el inicio y desarrollo del DRA séptico, a través de la vía del NO, la adhesión leucocitaria, la génesis de especies reactivas de oxígeno y la inflamación. (Figura 2)



**Figura 2. Alteraciones en la microvasculatura renal en la sepsis.** Reproducido de Gómez H. Shock, 41 (1) (137)

### 3.4.- Diagnóstico

El paciente crítico que desarrolla un DRA de etiología séptica tiene más edad, mayor comorbilidad y precisa más cuidados que aquellos con DRA de etiología no séptica. La incidencia de DRA séptico ha aumentado de forma muy significativa en la última década, tanto por la mayor gravedad de los pacientes atendidos como por la mejora de la sensibilidad en su diagnóstico <sup>29,33</sup>.

#### 3.4.1.- Bioquímica e índices urinarios

En un artículo publicado en 2013, Bagshaw y colaboradores <sup>143</sup> compararon el papel de la bioquímica urinaria y los índices que de ella se derivan en dos cohortes de pacientes críticamente enfermos con DRA, tanto séptico como no séptico. Encontraron, como única diferencia entre ambas cohortes, que la concentración de sodio urinario era más baja en el DRA de etiología séptica. La bioquímica urinaria y sus índices derivados no predecían de forma fidedigna el

empeoramiento del DRA, la necesidad de TCRR o la muerte. Incluso en pacientes con DRA avanzado ("Lesión" o "Fallo") casi un 50% presentó una  $EFNa^+$  menor del 1% y un 30% una  $EFUrea$  menor del 35%. Concluyeron que la bioquímica urinaria y sus índices derivados poseían una baja utilidad para la evaluación clínica de los pacientes críticos con DRA. Estos resultados son coincidentes con otros estudios publicados.

Darmon <sup>144</sup> encontró que la  $EFUrea$  no era capaz de diferenciar un DRA transitorio de uno persistente en pacientes críticos.

Pons y colaboradores <sup>145</sup> en un estudio prospectivo en 244 pacientes críticos evaluaron en el momento del ingreso y a las 24 horas los índices urinarios  $EFNa^+$ ,  $EFUrea$  y cociente urinario/plasma de urea y creatinina. Concluyeron que los índices estudiados eran incapaces de distinguir entre DRA transitorio y establecido.

Asimismo Bagshaw, Langenberg y Bellomo en una revisión sistemática de 2006 <sup>146</sup> hallaron que ningún valor de bioquímica urinaria o índice derivado era capaz de diagnosticar, clasificar o predecir el curso clínico del DRA de etiología séptica con fiabilidad.

Sin embargo, en una cohorte de 107 pacientes sépticos en los que se evaluó la capacidad predictiva de los índices urinarios, Vanmassenhove <sup>147</sup> halló que la combinación de una elevada  $EFNa^+$  y  $EFUrea$  en las primeras 24 horas de ingreso en UCI, tenía un buen valor predictivo negativo para DRA establecido. Por el contrario, una elevada  $EFNa^+$  y una baja  $EFUrea$  se asociaba con DRA establecido en el 54% de los casos. Sorprendentemente, en su análisis una baja  $EFUrea$  a las 4 horas de ingreso, que se mantenía posteriormente, se asociaba a DRA establecido. Los autores postularon que dado que la  $EFNa^+$  y la  $EFUrea$  son habitualmente muy bajas en la sepsis, era necesario definir unos nuevos puntos de corte que indicaran una máxima reabsorción tubular y por ende integridad tubular.

### 3.4.2.- Microscopía urinaria

Bagshaw <sup>148</sup> estudió recientemente el papel del SO en el DRA séptico, comparando dos cohortes de pacientes críticamente enfermos con daño renal de diferentes etiologías. Valoraron las diferencias en el perfil del SO, la asociación entre el SO y la bioquímica urinaria rutinaria, el nivel plasmático y urinario de NGAL y el pronóstico del DRA (entendido como empeoramiento, necesidad de TCRR y finalmente la mortalidad). Sus conclusiones fueron diversas:

Los pacientes sépticos tenían claramente un mayor valor en el índice del SO (mayor número de células tubuloepiteliales y cilindros granulosos) a igualdad de severidad en el DRA. Existía una muy pobre correlación entre los hallazgos del SO y la bioquímica urinaria en los dos grupos estudiados. Un mayor valor en el índice del SO se asociaba de forma estadísticamente significativa con: mayor valor urinario de NGAL, empeoramiento del DRA, necesidad de iniciar TCRR y muerte.

Concluyeron que el DRA de etiología séptica tiene una mayor evidencia de daño tubular comparado con el no séptico a igualdad de severidad en la escala RIFLE. Dado que los hallazgos en el SO se correlacionaban con el pronóstico, se trataría de una prueba analítica con valor a la hora de evaluar el DRA. A pesar de estos resultados, todavía hay escasez de datos válidos sobre la capacidad del SO en el diagnóstico y valor predictivo en el DRA séptico <sup>149</sup>.

En los últimos años está aumentando la incidencia de DRA séptico, que se asocia a un ingreso prolongado, una alta morbimortalidad y elevados costes sanitarios. Basándonos en los datos disponibles en la literatura, la bioquímica urinaria y sus índices derivados parecen poco útiles para establecer el diagnóstico, clasificación o pronóstico del DRA séptico. El SO sí tendría utilidad a la hora de predecir la severidad y el pronóstico del DRA, aunque hay muy poca evidencia científica en cuanto a su capacidad en el DRA séptico.



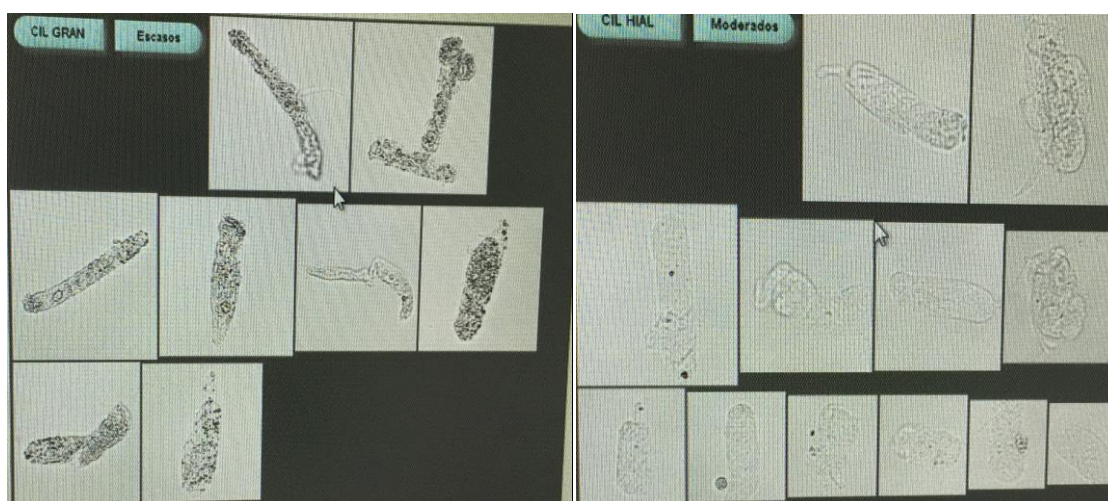


Figura 3. Cilindros granulosos (izquierda) e hialinos (derecha)

### 3.4.3.- Nuevos biomarcadores

La utilización de nuevos biomarcadores en DRA séptico que permitan mejorar la sensibilidad y especificidad de los clásicos es más difícil que en otro tipo de disfunciones renales por diferentes motivos <sup>61</sup>.

El momento exacto en el que el paciente séptico sufre la lesión renal es desconocido, por lo que sería necesario la obtención de múltiples muestras para realizar el diagnóstico. Esto aumentaría la probabilidad de falsos positivos a la vez que generaría problemas logísticos y de eficiencia.

Parte de los biomarcadores estudiados son mediadores inflamatorios (como NGAL o IL-18), lo que conlleva una menor especificidad en el DRA séptico. Como se ha referido previamente, la fisiopatología de la sepsis es compleja y tiene un componente inflamatorio muy importante por lo que estos biomarcadores podrían estar elevados independientemente del DRA.

Los dos biomarcadores más estudiados en el DRA séptico son el NGAL y la CysC <sup>150</sup>.

**NGAL.** Martensson <sup>60</sup> demostró que la concentración plasmática de NGAL era un mal predictor de DRA en pacientes en SS (área bajo la curva COR de 0,67). Esto se puede deber a dos factores.



Por una parte, NGAL eleva su concentración plasmática en las 2 primeras horas tras la lesión renal mientras que la creatinina tiene una tasa de aumento mucho más lenta (24 a 72 horas tras el “insulto renal”). Dado que el momento de la afectación renal no se puede identificar claramente y en muchos casos ocurre varias horas o incluso días antes del ingreso en UCI, la concentración plasmática de NGAL no es superior a la de creatinina en cuanto a valor predictivo.

La influencia del estado proinflamatorio en su producción es otro factor. NGAL se secreta a partir de neutrófilos activados, por lo que su concentración aumenta en situaciones de sepsis que pueden no cursar con lesión tubular. Esto explicaría su poca especificidad.

En otro estudio recientemente realizado en pacientes críticos, de Geus <sup>151</sup> demostró que los niveles plasmáticos y urinarios de NGAL no eran superiores al FG estimado mediante Crp en cuanto a la predicción del desarrollo de DRA.

**CysC.** Ortuño y colaboradores <sup>152</sup> objetivaron que se elevaba antes que la creatinina en los pacientes que desarrollaban DRA séptico (Figura 4). Además constituía un marcador de severidad que se correlacionaba con la evolución a RIFLE “Fallo”, la necesidad de TCRR y mortalidad. En el estudio llevado a cabo por Nejat <sup>153</sup>, la CysCu al ingreso en UCI se asociaba independientemente con el desarrollo de DRA establecido de forma modesta (área bajo la curva COR 0,7). Este valor mejoraba considerablemente tras realizar un modelo de regresión logística y ajustarlo mediante CysCp, Cru, edad, hipotensión y subcategorías APACHE-II. Sin embargo, cuando se excluían aquellos pacientes que padecían al ingreso DRA evidente, su capacidad predictiva disminuía drásticamente. En un estudio multicéntrico llevado a cabo por Royakkers <sup>154</sup> en 151 pacientes críticos de diversas etiologías, la CysCp y CysCu eran malos predictores de DRA. También se ha criticado la falta de especificidad de la CysC al estar elevada en patologías frecuentes como el hipertiroidismo,

determinados tipos de tumores (mieloma, colorrectal, melanoma), situaciones inflamatorias, ancianos y obesos <sup>42,155</sup>.

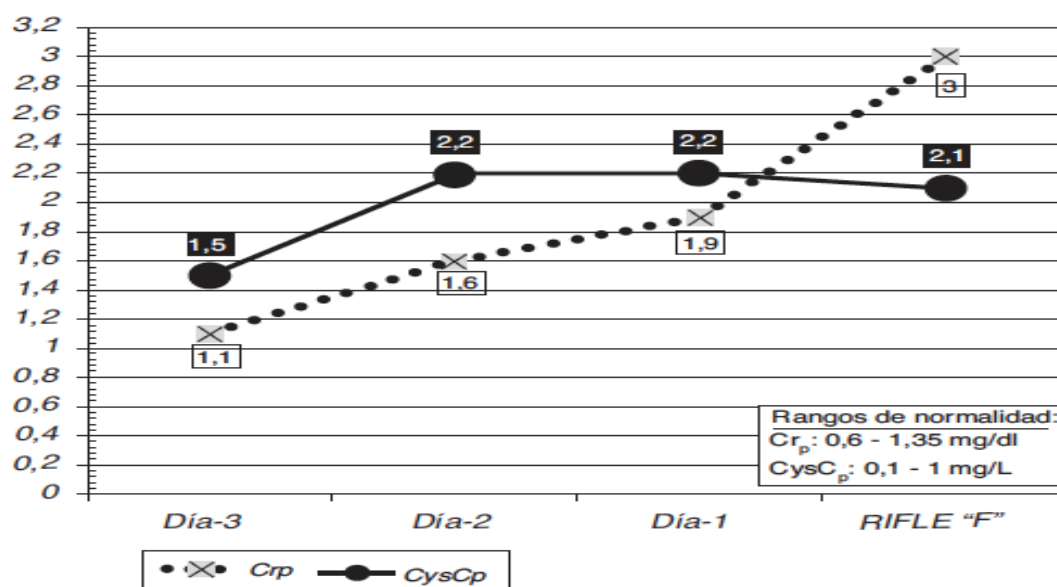


Figura 4. Evolución de la Crp y la CysCp en los días previos a la instauración de DRA séptico RIFLE-F (163)

Desafortunadamente hasta el momento ningún biomarcador estudiado tiene la suficiente sensibilidad y especificidad para detectar por sí mismo DRA séptico <sup>58, 156</sup>. Es preciso, para aumentar su poder diagnóstico, usar una combinación de ellos (CysC, NGAL, IL-18 y KIM 1), lo que no resulta eficiente <sup>61,157</sup>. Es probable que en un futuro sean una pieza esencial tanto para el diagnóstico precoz como para el etiológico, permitiendo instaurar un tratamiento más específico <sup>156</sup>.

### 3.5.- Prevención

#### Resucitación con fluidos

La administración liberal de fluidos es de máxima importancia para optimizar la situación hemodinámica en pacientes sépticos. Pese a ello, existe actualmente una gran controversia en cuanto a la eficacia y agresividad de la fluidoterapia en el SS <sup>158</sup>.

En muchas ocasiones los intensivistas se ven abocados al dilema del volumen. La fluidoterapia es esencial para restaurar la volemia y con ello mejorar el GC

y el suministro de oxígeno a los tejidos; sin embargo una infusión continuada y sin restricciones de fluidos causará edema tisular que contribuirá significativamente a la disfunción multiorgánica.

Payen y colaboradores <sup>159</sup> hallaron, en una cohorte de más de 1.000 pacientes con FRA (terminología antigua), que el balance positivo acumulado era un factor de riesgo independiente para la mortalidad.

Grams <sup>160</sup> evaluó en 306 enfermos que desarrollaban DRA en los primeros 2 días tras ser incluidos en la serie FACCT (que estudia el balance hídrico en pacientes ingresados en UCI con lesión pulmonar aguda) la influencia de estrategias conservadoras frente a liberales en el manejo de líquidos. Los pacientes que siguieron una estrategia conservadora y aquellos en los que se instauró un tratamiento con diuréticos presentaron una mejor supervivencia. El efecto beneficioso de la furosemida en pacientes críticos se achacó al balance negativo resultante. Estos datos sugieren que la terapia con diuréticos en pacientes con DRA podría ser segura si se usan en el contexto adecuado.

En un reciente metaanálisis <sup>161</sup> sobre la relación entre la sobrecarga de volumen, la mortalidad y la recuperación de la función renal, se analizaron 12 estudios originales con más de 5.000 pacientes incluidos. Concluyeron que la sobrecarga de volumen se asoció con un aumento del riesgo de mortalidad en pacientes con DRA, tanto en el subgrupo de los sépticos como en los no sépticos. Esta asociación no se modificó con las diferentes definiciones de sobrecarga volumétrica. No encontraron asimismo una asociación significativa entre la sobrecarga de volumen y la recuperación de la función renal.

A pesar de que hay varios estudios en humanos que evidenciaron un aumento del FSR en el DRA séptico, la compleja interacción entre la microcirculación y la hemodinámica podría jugar un papel mucho más importante en su desarrollo

<sup>130,132,133</sup>.

Según señaló Langerberg <sup>118</sup>, la tasa de filtración glomerular y la perfusión celular podrían disminuir aunque el FSR esté aumentado, siendo debido a la desproporcionada resistencia vascular entre las arteriolas aferente y eferente y a la congestión venosa.

Chvojka <sup>162</sup> observó que en cerdos en los que se inducía SS y desarrollaban DRA, a pesar de un FSR aumentado, la presión de perfusión disminuía secundariamente al aumento de la presión venosa renal. Estos hallazgos se confirmaron en un estudio retrospectivo en humanos <sup>163</sup> donde la Presión Venosa Central (PVC) elevada se asociaba con progresión del DRA, sugiriendo que la congestión venosa podría contribuir a su desarrollo.

Un manejo óptimo de volumen podría ser aquel que garantizara una transición suave y escalonada desde la situación inicial, donde se realizaría una resucitación agresiva, a una situación de equilibrio en la que se mantendría un balance neutro para poder finalmente, una vez que la situación de sepsis estuviera controlada, realizar balance negativo.

### **Tipo de fluido**

La evidencia científica actual apoya el uso de cristaloides frente a los coloides para la expansión de volumen intravascular en paciente sépticos. El riesgo de presentar nefrosis osmótica contraindica el uso de almidones en el DRA de etiología séptica <sup>164</sup>.

Hay controversia sobre la superioridad en la resucitación de las soluciones cristaloides balanceadas, como el Ringer Lactato, frente a las isotónicas. Se argumenta que la alta concentración de cloro de estas últimas induce vasoconstricción en el lecho vascular renal y acidosis metabólica hiperclorémica <sup>165</sup>. Sin embargo, un reciente ensayo controlado, randomizado y de gran tamaño (*Spilt Trial*) no halló diferencias en la incidencia de DRA en pacientes críticos que recibían soluciones isotónicas o balanceadas <sup>166</sup>. Por tanto cualquier

## Introducción

superioridad de las soluciones balanceadas frente a las isotónicas está por demostrar.

## Albúmina

El efecto beneficioso de la albúmina en la resucitación del paciente séptico continúa siendo controvertido. El estudio SAFE <sup>167</sup> y una revisión sistemática <sup>168</sup> encuentran una menor mortalidad en aquellos pacientes sépticos resucitados con albúmina frente a aquellos que recibieron otros regímenes. Sin embargo, el estudio ALBIOS <sup>169</sup> recientemente publicado, no muestra una disminución de la mortalidad en pacientes sépticos resucitados con cristaloides y albúmina frente a otros que solo recibieron cristaloides.

### 3.6.- Monitorización

#### Eco doppler renal

Los riñones reciben aproximadamente el 25% del GC. Pese a ello solo utilizan aproximadamente la mitad del flujo plasmático dado el intrincado *shunt* intrarrenal. Por este motivo la monitorización del flujo global de sangre da poca información acerca del adecuado suministro de oxígeno a los riñones <sup>170</sup>. Sin embargo, el doppler pulsado sobre arterias intra-renales parece ser una técnica prometedora aunque todavía por desarrollar en la monitorización del DRA (Figura 5).

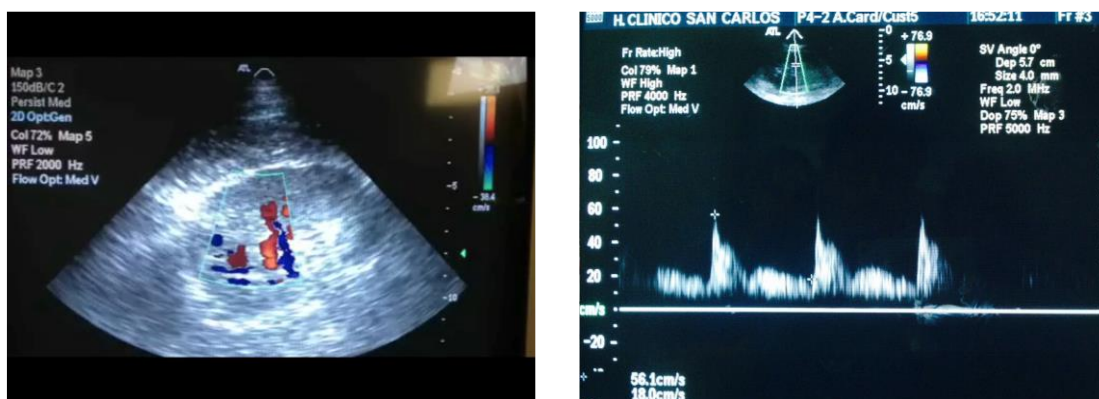


Figura 5. Doppler renal color (izquierda) y Doppler pulsado sobre arteria arcuata (derecha).

## Saturación venosa central (ScvO<sub>2</sub>) y PVC

Según un reciente estudio <sup>171</sup> la monitorización del aporte de oxígeno a los tejidos guiada por la ScvO<sub>2</sub> predice y, una vez corregida, podría evitar la progresión del DRA. Pese a ello no disminuye la mortalidad. Sin embargo, el también reciente estudio llevado a cabo por Legrand, no halla correlación entre la ScvO<sub>2</sub> y la incidencia de DRA <sup>163</sup>. Parece claro que la función renal está más influenciada por una adecuada presión de perfusión arterial que por el aporte de oxígeno, por lo que mantener una elevada ScvO<sub>2</sub> para prevenir el DRA séptico es un atractivo enfoque, pero se requieren datos más robustos sobre su eficacia en la práctica clínica.

La monitorización de la PVC ha sido durante décadas el patrón oro para medir la precarga sistémica. Al incrementar la precarga se suponía que aumentaba el GC y por tanto la perfusión sistémica. Aunque se requiere un nivel mínimo de PVC para mantener una óptima perfusión renal, la administración agresiva de fluidos puede dañar la función renal secundariamente a la congestión venosa que produce, como se ha mencionado antes <sup>162,163</sup>.

La PVC es un indicador de perfusión renal muy pobre. Se desconoce un valor óptimo de PVC y si se usa, los valores seriados son más útiles que los aislados.

La administración agresiva de sueroterapia para mejorar la precarga y con ello prevenir DRA es hoy una medida obsoleta <sup>163</sup>.

## Aclaramiento de lactato

$$\frac{\text{lactato inicial} - \text{lactato momento deseado} \times 100}{\text{lactato inicial}}$$

Tradicionalmente la acidosis láctica se ha achacado a la glucólisis anaeróbica debido a la distribución inadecuada de oxígeno en los tejidos. La investigación reciente ha demostrado que el mecanismo de la hiperlactacidemia en la sepsis es multifactorial; participando por ejemplo el aumento de la glucólisis aeróbica en músculo esquelético secundario a la estimulación de la actividad Na<sup>+</sup>-K<sup>+</sup>-

ATPasa por la epinefrina <sup>172</sup>. Incluso se ha evidenciado en pacientes sépticos con hiperlactacidemia tras 24 horas de resucitación que su producción de lactato es similar a aquellos pacientes sépticos sin lactacidemia, siendo por tanto menor su aclaramiento <sup>173</sup>.

Gibot y colaboradores <sup>174</sup> demostraron en un modelo de endotoxemia que los niveles de lactato plasmático en la sepsis pueden permanecer elevados pese a mantener una perfusión sistémica, PA y distribución de oxígeno adecuadas. Estas afirmaciones se vieron refrendadas en el estudio de Van Genderen <sup>175</sup> en modelos porcinos donde observaron que el SS se comportaba de forma diferente al cardiogénico/obstructivo: en el primero, pese a optimizar los parámetros hemodinámicos, continuaba persistiendo un desbalance en el aporte de oxígeno a nivel microvascular. El autor postula que ésta es la causa de la persistente elevación del lactato plasmático que no responde a la resucitación guiada por objetivos hemodinámicos.

Sin embargo, los datos que soportan la utilidad clínica del lactato como marcador de una recuperación temprana del proceso séptico son robustos, mientras que el papel de la monitorización del lactato sérico más allá del período de resucitación inicial y su potencial utilidad para guiar el tratamiento, son inciertos <sup>176,177</sup>.

Se ha demostrado que un aclaramiento de lactato superior al 10% del valor inicial durante las primeras 6 horas es un indicador sensible y específico de supervivencia en pacientes con SG/SS <sup>178</sup>. Es más, cada aumento del 10% o superior en el aclaramiento del lactato, se corresponde con una disminución del 11% en la mortalidad hospitalaria <sup>178</sup>.

La evidencia que sustenta el valor clínico y predictivo del aclaramiento del lactato más allá de las primeras horas del proceso séptico es de significativamente menor calidad. Pese a ello, hay estudios como el llevado a cabo en 137 UCIs quirúrgicas por Husain y colaboradores <sup>179</sup> en el que se

demuestra que los niveles elevados de lactato sérico en el momento inicial y a las 24 horas del proceso séptico eran predictores significativos de mortalidad.

### **3.7.- Tratamiento**

#### **3.7.1.- Tratamiento de la sepsis**

Las guías internacionales para el manejo de la SG/SS de 2012 de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis <sup>73</sup> son una revisión de las guías de 2008. Incorporan la evidencia científica disponible hasta otoño de 2012. Fueron elaboradas por un comité de 68 expertos que representan a 30 organizaciones internacionales, desarrollándose previamente un estricto protocolo de conflicto de intereses. La elaboración de dichas guías no recibió subvención alguna de la industria farmacéutica.

Las recomendaciones clave y su nivel de evidencia incluyen las siguientes:

- Resucitación temprana del paciente séptico en las primeras 6 horas tras el reconocimiento del cuadro (1C). Resucitación con un primer bolo de cristaloides de 30 ml/Kg a aquellos con hipoperfusión tisular y sospecha de hipovolemia secundaria a la sepsis (1C).
- Solicitud de hemocultivos antes de iniciar tratamiento antibiótico (1C).
- Realización de estudios de imagen de forma temprana para encontrar el foco de la infección (no aportan nivel de evidencia).
- Administración de antimicrobianos de amplio espectro en la primera hora tras el diagnóstico del SS (1B) y SG (1C).
- Desescalamiento del tratamiento antimicrobiano cuando proceda (1B).
- Control del foco en las primeras 12 horas del diagnóstico (1C).
- Uso de noradrenalina como primera opción de fármaco vasoactivo para conseguir una PAM de 65 mm Hg (1B).
- No utilización de hidrocortisona intravenosa si la resucitación volumétrica adecuada y el soporte vasoactivo son capaces de restaurar la estabilidad hemodinámica (2C).



## Introducción

- Mantenimiento de la hemoglobina entre 7-9 g/dl en ausencia de hipoperfusión tisular, cardiopatía isquémica ó hemorragia aguda (1B).
- Si es preciso instaurar ventilación mecánica, mantener un volumen corriente bajo (1A) y una presión meseta por debajo de 30 cm H<sub>2</sub>O.
- Establecer protocolos para el destete y la sedación (1A).
- Protocolizar el manejo de la hiperglucemia y administrar insulina cuando haya 2 determinaciones consecutivas de glucemia plasmática por encima de 180 mg/dl (1A).
- Prevención de la hemorragia digestiva alta mediante la profilaxis de la úlcera de stress (1B) y la profilaxis para la trombosis venosa profunda (TVP) (1B).

### 3.7.2.- Tratamiento del Daño Renal Agudo

#### Técnicas de reemplazo renal

Las TCRR son las preferidas en gran parte de las UCIs de países desarrollados para tratar el DRA. Pese a lo extendido de su uso no existe una evidencia científica de calidad que sustente una mejoría en el pronóstico respecto a las terapias intermitentes <sup>180</sup>. Hay estudios como el de Wald <sup>181</sup> que muestra una asociación de las TCRR con una reducción precoz del soporte vasoactivo respecto a las intermitentes.

Actualmente no existen argumentos en la literatura científica para elegir las terapias continuas sobre las intermitentes, salvo en los pacientes muy inestables hemodinámicamente, lo que tendría un nivel de evidencia 2B en las guías KDIGO <sup>22</sup>.

#### Momento de inicio de las técnicas de reemplazo renal

Algunos autores preconizan un inicio más precoz de las TCRR. El estudio IVOIRE <sup>111</sup> mostró que el inicio en el estadio "Lesión" del DRA séptica se asociaba con una menor mortalidad que en fases más tardías. El estudio

observacional FINNAKI <sup>109</sup> también observó una menor mortalidad iniciando las TCRR en estadios precoces. Estos datos, aunque prometedores, necesitan una mayor evaluación en estudios randomizados.

Dos estudios de gran relevancia y validez interna publicados muy recientemente, muestran resultados discordantes en cuanto al efecto que tiene en la supervivencia de los pacientes críticos el momento de inicio de TCRR.

En el estudio de Zarbock <sup>182</sup> los pacientes con DRA séptico KDIGO 2 y tratamiento precoz con TCRR (primeras 8 horas tras el diagnóstico) presentan una mortalidad a los 90 días significativamente menor que cuando se inician de forma tardía (primeras 12 horas de DRA KDIGO 3 o trastornos metabólicos graves).

Por el contrario, Gaudry y colaboradores <sup>183</sup> realizaron un estudio multicéntrico en pacientes con DRA séptico KDIGO 3 a los que aleatorizó en dos grupos en función del momento de inicio de la terapia de depuración extrarrenal: un grupo de inicio precoz (dentro de las 6 primeras horas tras la aleatorización) y el otro de inicio tardío (solo se iniciaba si desarrollaba trastornos metabólicos graves u oliguria durante más de 72 horas tras la aleatorización). No encontraron diferencias estadísticamente significativas en la mortalidad a los 60 días.

Existen diferentes posibles explicaciones a éstos resultados.

Por un lado, las poblaciones no son equiparables. El estudio de Zarbock es monocéntrico, los pacientes son quirúrgicos y están más graves, mientras que el de Gaudry es multicéntrico, los pacientes evaluados son quirúrgicos y médicos y tienen menor gravedad.

Por otra parte, el momento de inicio de la terapia de depuración tampoco es comparable. En el estudio de Zarbock el grupo de tratamiento precoz (primeras 8 horas tras el diagnóstico de DRA KDIGO 2) es mucho más precoz que en el

de Gaudry (primeras 6 horas tras la aleatorización en pacientes con DRA KDIGO 3).

Finalmente, en el estudio de Gaudry se dejó a juicio del médico encargado del paciente el modo de terapia de depuración, usándose de forma amplia técnicas intermitentes. Esto hace difícil extrapolar los resultados a otras UCIs donde prácticamente sólo se usan TCRR. Por el contrario, en el estudio de Zarbock la inmensa mayoría de los pacientes recibió TCRR.

### **Dosis de terapia de reemplazo renal**

La hemofiltración con alto volumen no disminuye la mortalidad en pacientes con SS y DRA <sup>111</sup>. Las guías KDIGO <sup>22</sup> basadas en dos ensayos con un elevado número de pacientes <sup>184,185</sup> y un importante subgrupo de sépticos recomiendan una dosis de 20-25 ml/kg/h.

### **Diuréticos**

Los diuréticos de asa reducen la necesidad energética de las células de la rama ascendente gruesa del asa de Henle, inhibiendo la bomba  $\text{Na}^+\text{-Cl}^-\text{-K}^+$  en la parte luminal de la membrana celular. El tratamiento de la insuficiencia renal con diuréticos con la finalidad de convertir un fallo renal oligúrico en uno no oligúrico ha sido un tema de intenso debate y de resultados contradictorios.

Mehta <sup>186</sup> en un estudio de 2002 concluye que los pacientes críticos con IRA tratados con diuréticos tienen una mayor mortalidad y menos posibilidades de recuperar la función renal. Este estudio ha sido muy criticado al presentar problemas de sesgos y validez interna.

Estudios posteriores, como el metaanálisis realizado por Ho y colaboradores <sup>187</sup>, descartan tanto efectos beneficiosos como deletéreos en cuanto a la supervivencia en pacientes con IRA tratados con furosemida. Cantarovich <sup>188</sup> evaluó el efecto de la furosemida frente a placebo en pacientes con IRA que requirieron diálisis, encontrando que la furosemida mantiene la diuresis pero no

modifica la supervivencia ni el tiempo de recuperación renal. Uchino <sup>189</sup>, en un estudio epidemiológico prospectivo multicéntrico que reclutó a más de 1.700 pacientes críticos en fallo renal, descartó que el uso de diuréticos aumentara la mortalidad.

Estudios recientes como el de Chawla <sup>190</sup> demostraron que la respuesta diurética a una dosis elevada de furosemida (prueba de estrés de furosemida) en pacientes euvolémicos con DRA en estadio temprano, tiene la suficiente capacidad predictiva para discriminar a aquellos que desarrollarán DRA estadio 3.

La evidencia científica actual revela que la utilización de la furosemida en el DRA no es capaz de modificar la mortalidad <sup>187,188,189,190</sup>. En pacientes con lesión pulmonar aguda sin inestabilidad hemodinámica podría ser útil para evitar el empeoramiento de la oxigenación <sup>160</sup>.

### 4.- Síntesis

El DRA es un problema sanitario de primer orden por su elevada frecuencia en el medio hospitalario, su gravedad y los enormes costes sanitarios que genera. El DRA de etiología séptica es el más frecuente en las UCIs de los países desarrollados y cada vez hay mayor conocimiento de que su fisiopatología no obedece a un paradigma hemodinámico.

Hay evidencia clínica y experimental de que el FSR no está comprometido en el DRA séptico y de que existe ausencia de NTA, postulándose un paradigma inflamatorio en el que desde el primer momento de la agresión infecciosa existe lesión renal aunque no podamos detectarlo por los métodos clínicos y analíticos convencionales.

Conceptos como la disfunción prerenal o funcional y establecida, la necrosis tubular en la sepsis o la utilidad de los diuréticos tras la resucitación son cuestionables en el DRA séptico.

Este trabajo se realiza ante la hipótesis de que el DRA obedece a una etiología distinta al paradigma hemodinámico tradicional de la NTA para cuestionar los datos clínicos y analíticos que tradicionalmente se evalúan en los DRA.

## **HIPÓTESIS Y OBJETIVOS**



## **1.- Hipótesis**

El Daño Renal Agudo de etiología séptica es una entidad distinta e independiente del resto de las disfunciones renales agudas, con unas características clínicas, analíticas y evolutivas propias que invalidan la utilización de los parámetros clínicos y analíticos de uso común para su diagnóstico y estratificación precoz.

## **2.- Objetivo principal**

2.1.- Establecer la aportación de los parámetros clínicos y analíticos de uso común en el diagnóstico precoz y la estratificación del Daño Renal Agudo de etiología séptica.

## **3.- Objetivos secundarios**

3.1.- Determinar la asociación de los parámetros clínico-analíticos habituales con la gravedad.

3.2.- Establecer la relación entre la resucitación del cuadro séptico y el desarrollo de Daño Renal Agudo.

3.3.- Establecer la aportación de la Cistatina C plasmática al diagnóstico precoz del Daño Renal Agudo séptico.





## **MATERIAL Y MÉTODO**



## 1.- Diseño del estudio

Serie de casos prospectiva de pacientes ingresados en UCI con SG/SS sin DRA RIFLE-F. Seguimiento clínico y analítico durante las primeras 24 horas de estancia en UCI coincidiendo con la fase de resucitación. Seguimiento clínico posterior hasta el alta hospitalaria.

## 2.- Período de estudio

Septiembre de 2013 – Abril de 2016.

## 3.- Ámbito de estudio

Se trata de una UCI polivalente de 16 camas del Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Clínico San Carlos (HCSC), Hospital de tercer nivel de 850 camas que presta servicio al Área VII de Madrid. Se nutre de pacientes procedentes tanto del servicio de Urgencias, como de hospitalización, quirófanos (cirugías programadas y urgentes) y de otras UCI del hospital (postoperatorio cardíaco y neuropolitraumatizados).

La prevalencia del DRA es desconocida por la falta de un método adecuado de monitorización de la información.

	N	Estancia (horas)	Exitus	Mortalidad (%)	APACHE II
Año 2013	728	132	86	11,8	19,5
Año 2014	613	149	80	13	19
Año 2015	670	125	90	13,4	19,1
Año 2016	710	118	98	13,8	19,1

Tabla 5. Datos epidemiológicos generales de la UCI polivalente del HCSC.

## 4.- Criterios de inclusión

Pacientes que ingresan en UCI por SG/SS de menos de 24 horas de evolución desde su diagnóstico, o que la desarrollan durante su estancia en UCI tras

ingresar por otro motivo, con una función renal que no alcanza DRA RIFLE-F. El diagnóstico de sepsis se realizó según los criterios de la Conferencia Internacional de Consenso de 2001 <sup>74</sup>.

Como se ha comentado previamente, se han publicado recientemente unas nuevas definiciones de sepsis y SS (Sepsis-3 <sup>76,77</sup>) que obedecen a un mejor conocimiento de la fisiopatología séptica. En el momento de comenzar este trabajo (2013) eran plenamente válidas las definiciones de la Conferencia Internacional de Consenso de 2001, por lo que se han utilizado para el diagnóstico de los pacientes.

### **5.- Criterios de exclusión**

Menores de 18 años, pacientes con DRA establecido al ingreso o que lo hayan desarrollado en los 3 meses previos, trasplantados renales y mujeres embarazadas.

### **6.- Tamaño muestral**

Dado que se trata de un trabajo observacional en pacientes clínicos (Nivel I de investigación) y al ser el trabajo un estudio epidemiológico y de serie de casos (no existe grupo control), no se calcula el tamaño muestral. Se desconoce la variabilidad de los parámetros a estudiar al no conocer trabajos previos similares en los que basarse, por lo que tras el análisis de los casos de este trabajo (piloto) se realizará un cálculo del tamaño muestral para un nivel de confianza del 90% y una precisión de 0,1 y se decidirá si iniciar un estudio Nivel III (casos y controles con contraste de hipótesis) o bien continuar con un Nivel I (descriptivo clínico).

## 7.- Obtención de datos y métodos analíticos

En todos los casos tras la comprobación de los criterios de inclusión y descartar los criterios de exclusión, se procedió a incluir al paciente en el estudio y a la extracción de analíticas. Se realizó un seguimiento clínico y analítico diario del paciente. Los análisis de orina y el SO se obtuvieron de una muestra urinaria recogida durante al menos 2 horas. Si no existía un valor previo conocido de Crp, se usó el deducido por la ecuación MDRD como su basal, asumiendo un FG de 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> (Apéndice 1). En caso de desarrollo de DRA se asignó un nivel RIFLE según la Crp, descartando la diuresis como criterio dada la dificultad de interpretación.

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y pruebas complementarias así como otras incidencias relevantes que ocurrieron durante su estancia en UCI.

En caso de existir varias determinaciones analíticas un mismo día se seleccionó la más patológica. Se siguió el mismo procedimiento con los valores hemodinámicos, dosis de inotropos y programación del ventilador.

Se determinaron los valores de las escalas SOFA, SAPS III y APACHE II usando los peores valores en las primeras 24 horas de estancia en UCI (Apéndice 2).

Los datos se recogieron en un formulario diseñado al efecto en el programa informático Microsoft Office Access 2003 asegurando en todo momento el anonimato del paciente reclutado.

## 8.- Consideraciones éticas

Este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos de Madrid (CEIC). Siguiendo sus recomendaciones se solicitó al paciente a incluir en el trabajo o a sus familiares la firma de un consentimiento informado (Apéndice 3). En todos los casos se ha garantizado la confidencialidad de los datos obtenidos.

## 9.- Variables analizadas

La codificación se realizó para todas aquellas variables que entraron en el análisis como numéricas en función del tipo. Las variables dicotómicas de “presencia/ausencia” de la característica como 0=No y 1=Sí. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (percentil 25 – percentil 75) en caso de no seguir una distribución normal.

Además de las variables clínicas y analíticas descritas en los resultados se definieron las siguientes variables:

**DRA transitorio:** disfunción renal que se recupera en los 3 primeros días <sup>145</sup>. Se define recuperación como la reversión de la oliguria en ausencia de tratamiento diurético y/o un descenso igual o superior al 50% de la Crp o vuelta a sus niveles basales <sup>145</sup>.

**DRA establecido:** disfunción renal que persiste más de 3 días <sup>145</sup>.

**Aclaramiento de lactato:** el porcentaje de cambio en el nivel del lactato plasmático tras la resucitación inicial.

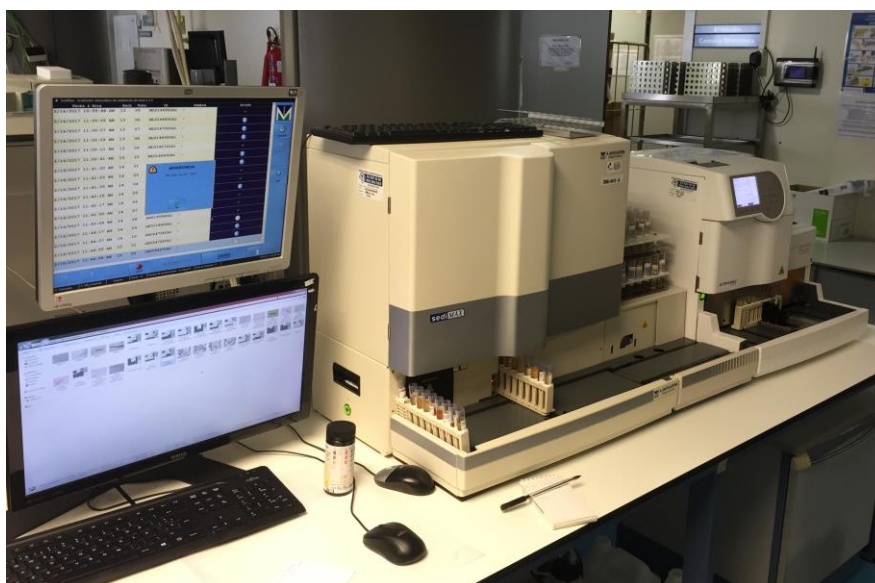
**Infrarresucitación:** aclaramiento de lactato plasmático tras la resucitación inicial en cantidad inferior al 10% en aquellos pacientes con hiperlactatemia en el momento del ingreso <sup>178</sup>.

**Resucitación exitosa:** aclaramiento del lactato plasmático tras la resucitación inicial en cantidad superior al 10% en aquellos pacientes con hiperlactatemia en el momento del ingreso <sup>178</sup>.

En todos los pacientes se obtuvieron muestras de sangre y orina de acuerdo al protocolo del estudio.

Los análisis de sangre y orina se realizaron en los laboratorios del HCSC. La medición de CysCp y CysCu se realizó en los laboratorios del HCSC. El procesamiento de las muestras se realizó según lo indicado, en cuanto a tiempos y materiales en el correspondiente "kit" comercial para la determinación de CysC (Dade Behring®, Liederbach, Alemania)

El SO se analizó en los laboratorios del Hospital Clínico San Carlos. Se utilizó un autonalizador Sedimax de Menarini® que analiza la orina mediante tira reactiva evaluando el urianálisis (Figura 6). Si éste resultaba patológico, previa centrifugación a 2.000 rpm y mediante técnicas de reflectancia, analizaba el SO siendo posteriormente validado por el facultativo.



**Figura 6: Autoanalizador Sedimax.**

Se asignó un valor numérico al SO según el índice desarrollado por Perazella y colaboradores<sup>70</sup>

Se calculó el CICr usando las muestras urinarias y sanguíneas. Se comparó su valor con el estimado según la fórmula de Cockcroft-Gault (Apéndice 4).



Los valores de referencia para las determinaciones analíticas en el Hospital Clínico San Carlos se muestran en el Apéndice 5.

### **10.- Análisis estadístico**

Realizado en la Unidad de Investigación del Departamento de Medicina Preventiva del HCSC.

Se comprobó la distribución normal o no de las variables cuantitativas con el test de Kolmogorov-Smirnov.

Se determinó la asociación entre las variables cuantitativas mediante correlación lineal de Pearson en caso de distribuciones normales o de Spearman en caso contrario.

La asociación entre las variables independientes cualitativas y cada una de las variables dependientes consideradas se evaluó con el test de  $X^2$  o con la prueba exacta de Fischer en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Para variables independientes cuantitativas con distribución normal se usó el test de T de Student. En caso de no seguir una distribución normal se usó el test de U Mann Whitney.

Mediante una curva COR se determinó el punto de corte de CysCp en el día 1 (reclutamiento) que con más alta especificidad y sensibilidad predecía la evolución a DRA. Se calcularon los valores predictivos y los cocientes de probabilidad para dicho punto de corte.

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan- Meier y se compararon con el test de log-rank de Mantel - Haenszel.

En todos los contrastes de hipótesis se rechazó la hipótesis nula con un error de tipo I o error  $\alpha$  menor a 0,05. El análisis estadístico se realizó con los paquetes informáticos SPSS 15.0, Epidat 3.1 y Microsoft Office Excell 2003.

## **RESULTADOS**



## 1.- Descripción de la serie en el reclutamiento

### 1.1.- Parámetros clínico-analíticos no relacionados con la función renal

<b>N (Numero de datos)</b>	46
<b>Hombres/Mujeres</b>	28 (60,9) / 18 (39,1)
<b>Ingreso médico</b>	24 (52,2)
<b>Ingreso quirúrgico</b>	22 (47,8)
<b>Edad</b>	65,22 ± 14,24
<b>IMC</b>	26,03 ± 6,4
<b>Cardiopatía isquémica</b>	2 (4,3)
<b>Hipertensión arterial</b>	19 (41,3)
<b>Diabetes mellitus</b>	5 (10,9)
<b>EPOC</b>	4 (8,7)
<b>Insuficiencia hepática</b>	1 (2,2)
<b>APACHE II</b>	16,24 ± 7,24
<b>SOFA</b>	7,26 ± 2,98
<b>SAPS III</b>	61,07 ± 16,43
<b>Índice Charlson modificado</b>	2,6 ± 1,82
<b>Sepsis grave</b>	7 (15,2)
<b>Shock séptico</b>	39 (84,8)
<b>Ventilación mecánica</b>	27 (58,7)
<b>TCRR</b>	5 (10,9)
<b>Estancia en UCI</b>	4 (3;13)
<b>Estancia hospitalaria</b>	25 (16,25;47,75)
<b>Exitus</b>	14 (30,4)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje). Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Edad en años. Estancias en días.

## Resultados

El primer paciente se incluyó el 12 de Septiembre de 2013 y el último el 21 de Abril de 2016. Aunque en un principio se esperaba reclutar más, la mayoría de los sépticos que ingresan en UCI lo hacen en situación de DRA RIFLE-F, siendo criterio de exclusión. En cualquier caso, la serie recogida es una de las mayores de las que se tiene conocimiento en la que sólo se incluyen enfermos sépticos ingresados en UCI en una fase precoz, sin alteraciones severas de la función renal.

La inmensa mayoría de los pacientes ingresaron en UCI con carácter urgente y con unos índices de gravedad elevados (APACHE II, SOFA, SAPS 3), condicionando una alta mortalidad. La mayoría de ellos precisaron ventilación mecánica, lo que denota la severidad del cuadro infeccioso. La mediana de la estancia en UCI fue sorprendentemente baja pese a la gravedad de los pacientes, lo cual pudo ser debido a la alta mortalidad precoz y a la gran dispersión de la variable.

### Síndrome séptico etiología

Foco	Frecuencia (porcentaje)
Intraabdominal	22 (47,8)
Respiratorio	10 (21,7)
Urinario	5 (10,9)
Desconocido	2 (4,3)
Neurológico	2 (4,3)
Mediastinitis	2 (4,3)
Otorrinolaringológico	1 (2,2)
Endocarditis	1 (2,2)
Material protésico	1 (2,2)

Datos cualitativos en número absoluto (frecuencia).

La mayor parte de los pacientes ingresó en situación de SS (84,8%) siendo los focos identificados de infección más frecuente el intraabdominal (47,8%) y el respiratorio (21,7%), lo que concuerda con la casuística general de una UCI polivalente. En dos enfermos no se identificó el foco de la sepsis.

### Analítica general al reclutamiento

<b>Leucocitos</b>	16.850 (8.475;22.925)
<b>Hemoglobina</b>	11,35 ± 2,09
<b>Hematocrito</b>	34,87 ± 6,55
<b>Plaquetas</b>	190.500 (104.500;261.750)
<b>INR</b>	1,4 (1,27;1,625)
<b>aPTT</b>	34,74 ± 7,37
<b>Na<sup>+</sup> p</b>	138,9 ± 6,3
<b>K<sup>+</sup> p</b>	3,99 ± 0,64
<b>Cl<sup>-</sup> p</b>	109,15 ± 7,33
<b>Cortisol</b>	29,8 (16,7;47,7)
<b>Glucosa</b>	130,5 (108,75;178,25)
<b>LDH</b>	520 (423;745)
<b>Bilirrubina total</b>	1,1 (0,6;2,92)
<b>pH</b>	7,29 ± 0,12
<b>Lactato</b>	1,9 (1,2;3,85)
<b>Proteínas totales</b>	4,6 (3,95;5,15)
<b>Albúmina</b>	2,3 (1,9;2,5)
<b>Procalcitonina</b>	16,62 (5,6;28,49)
<b>TSH</b>	1,03 (0,45;2,08)
<b>T4</b>	10,91 (8,75;14,72)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Leucocitos en células/microlitro, hemoglobina en gramos/decilitro, hematocrito en %, plaquetas en células/microlitro, aPTT en segundos, Na<sup>+</sup> en milimoles/litro, K<sup>+</sup> en milimoles/litro, Cl<sup>-</sup> en milimoles/litro, cortisol en microgramos/ decilitro, glucosa en miligramos/ decilitro, LDH en unidades internacionales/litro, bilirrubina en miligramos/decilitro, lactato en milimoles/litro, proteínas totales en gramos/decilitro, albúmina en gramos/decilitro, procalcitonina en nanogramos/decilitro, TSH en unidades internacionales/mililitro y T4 picogramos/mililitro.

## Resultados

Las alteraciones analíticas fueron concordantes con el proceso séptico, mostrando leucocitosis, coagulopatía, acidosis metabólica, tendencia a la hiperlactatemia y elevación de reactantes de fase (procalcitonina). La función tiroidea fue normal y el cortisol plasmático resultó elevado.

### 1.2.- Parámetros de función renal y hemodinámicos al reclutamiento

#### Parámetros de función renal

<b>Crp</b>	1,23 (0,85;1,52)
<b>Urea p</b>	55 (38,5;77,75)
<b>CysCp</b>	1,22 (0,81;1,49)
<b>ClCr</b>	63,6 (29,35;86)
<b>ClCr CG</b>	61,64 (42,6;89,5)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Urea p en miligramos/decilitro, CysCp en miligramos/litro, ClCr aclaramiento de creatinina calculado con la muestra de orina en mililitros/minuto, ClCr CG aclaramiento de creatinina calculado con la fórmula de Cockcroft-Gault en mililitros/minuto.

#### Analítica urinaria

<b>Na<sup>+</sup> u</b>	27 (11;45)
<b>K<sup>+</sup> u</b>	40 (28,5;67,5)
<b>Cru</b>	73,55 (53,3;115,75)
<b>Urea u</b>	872,5 (645;1469,5)
<b>CysCu/Cru</b>	0,6 (0,1;4,89)
<b>Proteínas orina</b>	78 (48;222)
<b>Albúmina/Cru</b>	53,4 (26,6;175,2)
<b>Osmolalidad</b>	435,5 (366;578)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). Na<sup>+</sup> u en milimoles/litro, K<sup>+</sup> u en milimoles/litro, Cru en miligramos/decilitro, urea u en miligramos/decilitro, CysCu/Cru en miligramos/gramo, proteínas en orina en miligramos/ decilitro, osmolalidad en miliosmoles/kilogramo.

### Índices urinarios

<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,26 (0,13;0,50)
<b>EFUrea</b>	28,17 (13,8;40)
<b>EFCysC</b>	0,68 (0,12;2,3)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). EFNa<sup>+</sup>, EFUrea y EFCysC en %.

### Sedimento de orina al ingreso estratificado según el índice de Perazella<sup>70</sup>

<b>Puntuación</b>	<b>Frecuencia (porcentaje)</b>
<b>Normal</b>	21 (45,7)
<b>Leve</b>	13 (28,3)
<b>Grave</b>	11 (23,9)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### Parámetros hemodinámicos hasta completar resucitación

<b>PVC</b>	8 (6;10)
<b>Diuresis</b>	49 (26,82;76)
<b>Balance</b>	2773 ± 2221
<b>NA</b>	0,41 (0,19;0,68)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). PVC en milímetros de mercurio, diuresis en mililitros/hora, balance en mililitros/día, dosis de NA en microgramos/kilo/minuto.

A pesar de que la Crp al reclutamiento fue normal, la CysCp ya mostró valores patológicos por encima de 1 mg/litro.

Fue llamativa la excreción patológica de CysC en la orina de los pacientes incluidos en el estudio y que en condiciones normales debería ser nula, dada su reabsorción y metabolismo tubular. Se detectaron también valores patológicos



## Resultados

de proteinuria y albuminuria, hallazgos bien descritos en pacientes sépticos con DRA, que vendrían a confirmar cierto grado de lesión glomerular y tubular<sup>191,192</sup>.

Los índices urinarios mostraron un patrón prerrenal o transitorio que invitaría a una resucitación agresiva. El índice que estratifica el SO mostró valores de afectación mayoritariamente normales o leves (76,1%), lo que es compatible con un patrón prerrenal poco sugestivo de NTA.

La osmolalidad urinaria mostró un valor no concluyente con un patrón no funcional o establecido.

La mayoría de los pacientes estaba en situación de shock y en la práctica totalidad el soporte vasoactivo se realizó con noradrenalina a altas dosis según las recomendaciones de la *Surviving Sepsis Campaign*<sup>73</sup>. En la resucitación volumétrica se usaron en exclusiva cristaloides, precisando un balance hídrico positivo en las primeras 24 horas muy generoso, de casi 3 litros de media. La diuresis hasta completar la resucitación mantuvo una mediana de 49 mililitros a la hora, probablemente a expensas del balance positivo recibido.

## 2.- Evolución analítica tras completar resucitación inicial

### Analítica plasmática tras completar resucitación

<b>Leucocitos</b>	16.200 (11.350;23.900)
<b>Hemoglobina</b>	11,08 ± 1,97
<b>Hematocrito</b>	33,97 ± 6,34
<b>Plaquetas</b>	189.000 (88.500;283.500)
<b>INR</b>	1,4 (1,2;1,6)
<b>aPTT</b>	33,46 ± 5,97
<b>Na<sup>+</sup> p</b>	140,42 ± 5,85
<b>K<sup>+</sup> p</b>	3,96 ± 0,46
<b>Cl<sup>-</sup> p</b>	110,44 ± 5,84
<b>Cortisol</b>	27,15 (19,25;48,82)
<b>Glucosa</b>	121 (98,5;156,5)
<b>LDH</b>	578 (449;883,5)
<b>Bilirrubina total</b>	0,8 (0,6;0,8)
<b>pH</b>	7,36 ± 0,66
<b>Lactato</b>	1,4 (1;2,1)
<b>Proteínas totales</b>	4,4 (4,05;5,05)
<b>Albúmina</b>	2,2 (1,9;2,3)
<b>Procalcitonina</b>	10,45 (3,1;28,8)
<b>TSH</b>	0,92 (0,39;2,07)
<b>T4</b>	9,6 (7,85;13,16)

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Leucocitos en células/microlitro, hemoglobina en gramos/decilitro, hematocrito en %, plaquetas en células/microlitro, aPTT en segundos, Na<sup>+</sup> en milimoles/litro, K<sup>+</sup> en milimoles/litro, Cl<sup>-</sup> en milimoles/litro, cortisol en microgramos/ decilitro, glucosa en miligramos/ decilitro, LDH en unidades internacionales/litro, bilirrubina en miligramos/decilitro, lactato en milimoles/litro, proteínas totales en gramos/decilitro, albúmina en gramos/decilitro, procalcitonina en nanogramos/decilitro, TSH en unidades internacionales/mililitro y T4 picogramos/mililitro.

## **Resultados**

La segunda determinación analítica en sangre, una vez terminada la resucitación inicial, continuó mostrando las alteraciones propias de la sepsis: leucocitosis y coagulopatía en grado muy similar a la primera analítica. Se observó una reducción llamativa de la procalcitonina y del lactato sérico así como una normalización del pH, en probable relación a las medidas terapéuticas instauradas. La función tiroidea y el cortisol plasmático tuvieron unos valores muy parecidos a los de la primera analítica.

### 3.- Evolución de los parámetros de función renal y hemodinámicos tras completar la resucitación inicial

#### Parámetros de función renal

<b>Crp</b>	1,01 (0,76;1,4)
<b>Urea p</b>	54 (36;78)
<b>CysCp</b>	1,08 (0,8;1,47)
<b>ClCr</b>	65 (43,5;105)
<b>ClCr CG</b>	68,3 (46,42;110,81)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). Cr p en miligramos/decilitro, urea p en miligramos/decilitro, CysCp en miligramos/litro, ClCr aclaramiento de creatinina calculado con la muestra de orina en mililitros/minuto, ClCr CG aclaramiento de creatinina estimado con la fórmula de Cockcroft-Gault en mililitros/minuto.

#### Analítica urinaria

<b>Na<sup>+</sup> u</b>	32 (13;93)
<b>K<sup>+</sup> u</b>	35 (27;50)
<b>Cru</b>	60,5 (45,22;97,5)
<b>Urea u</b>	1127 (790;1687)
<b>CysCu/Cru</b>	1,95 (0,19;6,87)
<b>Proteínas orina</b>	98 (46,75;198)
<b>Albúmina/Cru</b>	55,9 (22,1;134,25)
<b>Osmolalidad</b>	505,5 (429,75;643)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). Na<sup>+</sup> u en milimoles/litro, K<sup>+</sup> u en milimoles/litro, Cru en miligramos/decilitro, urea u en miligramos/decilitro, CysCu/Cru en miligramos/gramo, proteínas en orina en miligramos/dl, microalbuminuria/Cru en miligramos/gramo, osmolalidad en miliosmoles/kilogramo.

## Resultados

### Índices urinarios

<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,57 (0,14;1)
<b>EFUrea</b>	35,45 (28,4;40,5)
<b>EFCysC</b>	1,4 (0,1;5,27)

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). EFNa<sup>+</sup>, EFUrea y EFCysC en %.

### Sedimento de orina estratificado según el índice de Perazella <sup>68</sup>

<b>Puntuación</b>	<b>Frecuencia (porcentaje)</b>
<b>Normal</b>	17 (37)
<b>Leve</b>	18 (39,1)
<b>Grave</b>	7 (15,2)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### Parámetros hemodinámicos

<b>PVC</b>	7,5 (3;9,75)
<b>Diuresis</b>	70,83 (53,2;90,5)
<b>Balance</b>	1426 ± 1870
<b>NA</b>	0,08 (0;0,51)
<b>Aclaramiento de lactato</b>	40 (10,52;50)

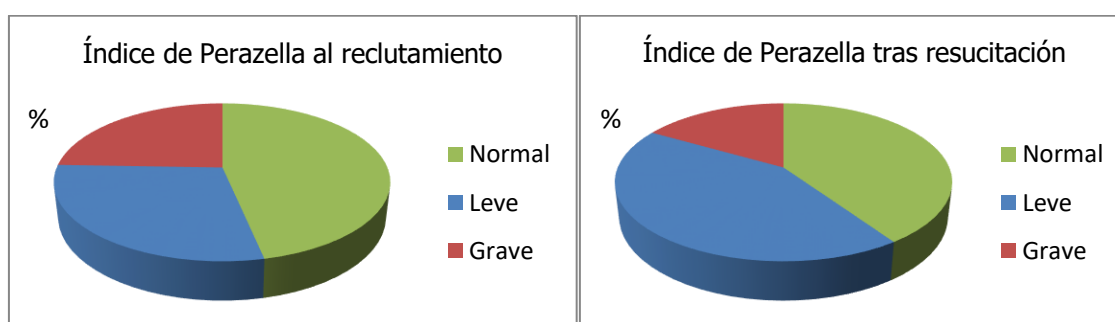
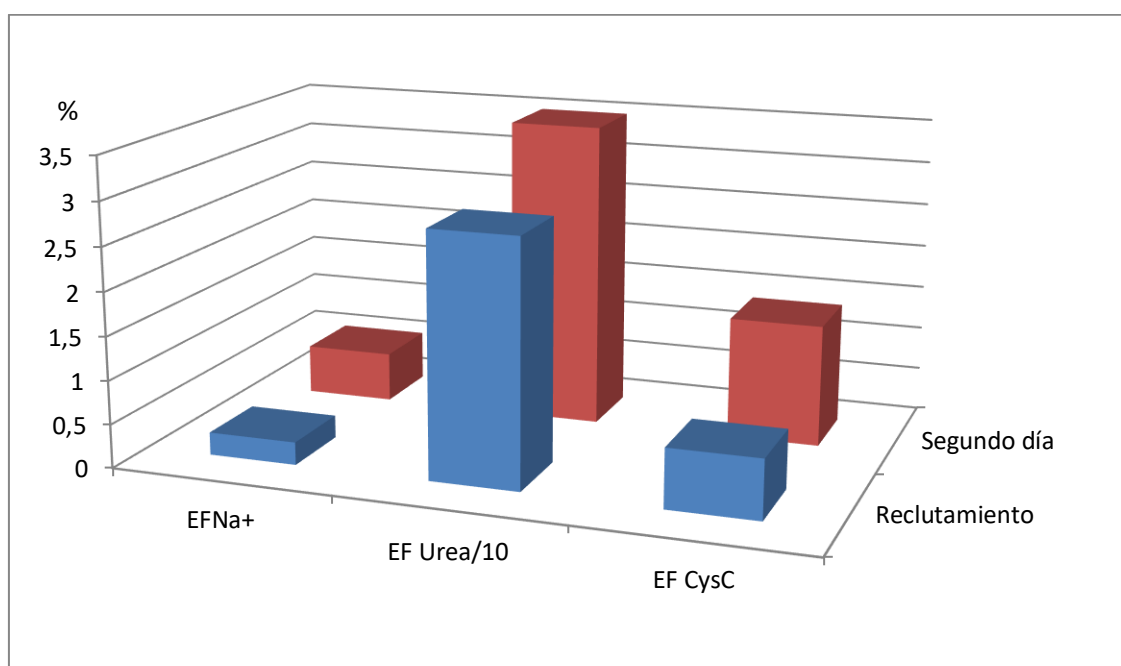
Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). PVC en milímetros de mercurio, diuresis en mililitros/hora, balance en mililitros/día, dosis de NA en microgramos/kilo/minuto, aclaramiento de lactato en %.

### Resucitación

<b>Infrarresucitados</b>	6 (13,04)
<b>No infrarresucitados</b>	40 (86,95)

Datos cualitativos en número absoluto (porcentaje).

### Excreciones fraccionales de Na<sup>+</sup>, Urea y CysC



Se observó una disminución tanto de la concentración de Crp como de CysCp en la serie global, así como una discreta mejoría tanto del FG calculado como del estimado. Esta mejoría estuvo en consonancia con un aumento llamativo de la diuresis horaria y la disminución de las dosis de soporte vasoactivo. Los índices urinarios, aunque experimentaron un aumento, continuaron siendo compatibles con un patrón prerrenal.

Pese a la mejoría de diversos índices, la CysCu indexada mediante creatinuria presentó un marcado ascenso, manteniéndose la proteinuria y la albuminuria en rangos parecidos a la analítica prerresucitación.

## **Resultados**

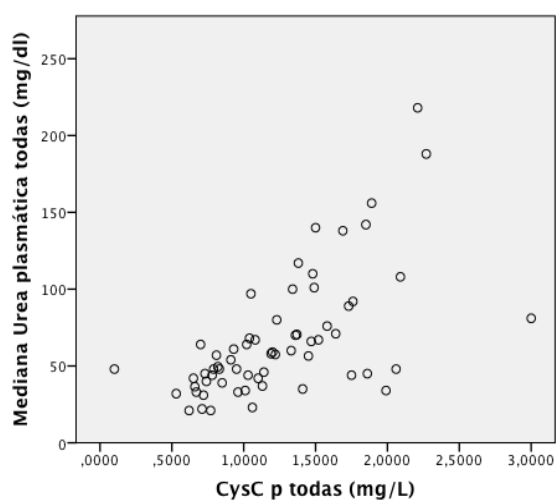
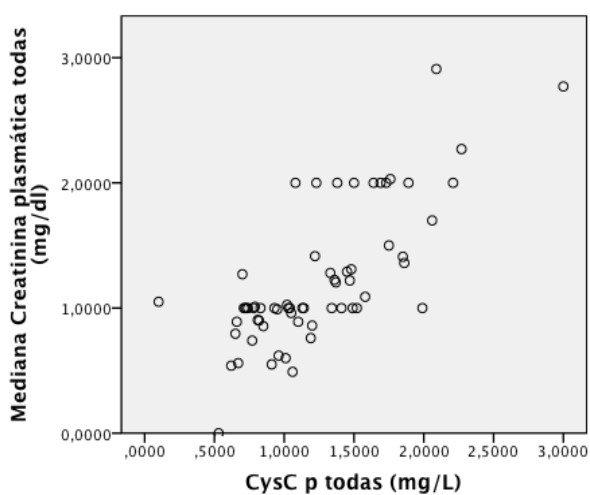
El valor de osmolalidad urinaria subió discretamente, lo que denota una mayor capacidad para concentrar la orina.

El SO (el 84,8% de los pacientes no presenta alteraciones o son leves) continuó siendo poco compatible con NTA.

Tras la instauración de las medidas terapéuticas la inmensa mayoría presentó una resucitación óptima.

#### 4.- Correlación entre los parámetros de función renal en los pacientes sépticos

	Spearman	P
Crp y CysCp	0,67	0,001
CysCp y Urea p	0,62	0,001
Crp y Urea p	0,63	0,001
CysCp y CysCu/Cru	-0,182	0,1
Crp y diuresis	-0,22	0,03
CysCp y diuresis	-0,22	0,04
Diuresis y CysCu/Cru	0,19	0,06





## Resultados

La correlación entre los marcadores plasmáticos de función renal (Crp, Urea p, CysCp) no fue muy buena aunque sí significativa. Lógicamente la diuresis tuvo una correlación inversa con estos marcadores. Sin embargo, el marcador urinario estudiado (CysCu) no guardó relación con los niveles de CysCp ni con el volumen de diuresis.

## 5.- Daño Renal Agudo en la cohorte de pacientes

### En el momento de la inclusión

<b>No RIFLE</b>	28 (60,9)
<b>Riesgo</b>	12 (26,1)
<b>Lesión</b>	6 (13)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### Tras la resucitación inicial

<b>No RIFLE</b>	31 (67,4)
<b>Riesgo</b>	9 (19,6)
<b>Lesión</b>	5 (10,9)
<b>Fallo</b>	0 (0)
<b>Perdidos</b>	1 (2,2)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### Evolución RIFLE tras la resucitación inicial

<b>Empeora</b>	1 (2,2)
<b>Sigue igual</b>	39 (84,8)
<b>Mejora</b>	5 (10,9)
<b>Perdidos</b>	1 (2,2)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

## Resultados

### Rifle máximo durante el ingreso

<b>No RIFLE</b>	19 (41,3)
<b>Riesgo</b>	12 (26,08)
<b>Lesión</b>	11 (23,9)
<b>Fallo</b>	4 (8,7)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### Desarrollo de DRA durante el ingreso

<b>No desarrolla</b>	19 (41,3)
<b>DRA transitorio</b>	19 (41,3)
<b>DRA establecido</b>	8 (17,4)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

### DRA e índices de gravedad

	<b>No DRA</b>	<b>DRA</b>	<b>p</b>
<b>Edad</b>	62,5 ± 16,6	67,1 ± 12,2	0,287
<b>APACHE II</b>	13,05 ± 5,97	18,48 ± 7,34	0,01
<b>SAPS 3</b>	54,21 ± 16,04	65,89 ± 15,18	0,001
<b>SOFA</b>	5,32 ± 2,33	8,63 ± 2,63	0,01
<b>Índice de Charlson</b>	2,26 ± 1,91	2,81 ± 1,75	0,31

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar.

### Comparación índices de gravedad y DRA transitorio/establecido

	DRA transitorio	DRA establecido	p
<b>Edad</b>	68,24 ± 12,6	66,88 ± 9,125	0,78
<b>APACHE II</b>	16,71 ± 6	21,38 ± 9,79	0,15
<b>SOFA</b>	8,53 ± 2,32	9,25 ± 3,1	0,52
<b>SAPS 3</b>	61,76 ± 13,6	74,75 ± 17,02	0,51
<b>Índice de Charlson</b>	2,88 ± 1,57	3 ± 2,13	0,87

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación.

En el momento del reclutamiento 18 pacientes (39,1%) presentaron cierto grado de disfunción renal, pero ninguno de ellos alcanzó RIFLE-F (criterio de exclusión). Tras concluir las medidas de resucitación el número de DRA RIFLE-R o RIFLE-I disminuyó y continuó sin existir ningún DRA RIFLE-F, siendo en días posteriores cuando 4 pacientes desarrollaron DRA grave (RIFLE-F). En total, sumando todos los grados de disfunción renal, 19 enfermos no desarrollaron DRA, 19 padecieron una forma transitoria de disfunción renal y 8 un DRA persistente o establecido.

Los pacientes que desarrollaron algún grado de DRA durante su estancia presentaron unos índices de gravedad mayores (APACHE II, SAPS 3 y SOFA) en el momento del reclutamiento. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los índices de gravedad de los pacientes que padecieron DRA transitorio o establecido.

## Resultados

### Variables en el reclutamiento y asociación con el desarrollo de DRA

	No DRA	DRA	P
<b>N</b>	19 (41,3)	27 (58,6)	
<b>Crp</b>	1 ± 0,33	1,4 ± 0,5	0,005
<b>Urea p</b>	44 (32;53)	72 (45;101)	0,001
<b>CysCp</b>	0,89 (0,71;1,25)	1,47 (0,4;1,65)	0,002
<b>Na<sup>+</sup> u</b>	30 (14;44)	23 (10,5;47)	0,56
<b>CysCu/Cru</b>	0,3 (0,15;1,7)	0,42 (0,08;5,11)	0,32
<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,19 (0,09;0,35)	0,28 (0,17;0,73)	0,18
<b>EFUrea</b>	34,61 (19,02;40,13)	19,71 (12,39;39,25)	0,19
<b>EFCysC día 1</b>	0,43 (0,125;1,97)	0,7 (0,07;6,23)	0,95
<b>Proteínas u</b>	96 (59;217)	73,5 (44,75;293,75)	0,65
<b>Albúmina/Cru</b>	58,4 (26,9;159)	70 (35,4;280,25)	0,46
<b>Diuresis</b>	1315 (665;1775)	1120 (475;1625)	0,59
<b>Balance</b>	1862 ± 2036	3415 ± 2153	0,018

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje). Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Urea p en miligramos decilitro, CysCp en miligramos/litro, Na<sup>+</sup> u en milimoles/litro, CysCu/Cru en miligramos/gramo, EFNa<sup>+</sup>, EFUrea y EFCysC en %, proteínas en orina en miligramos/decilitro, microalbuminuria/Cru en miligramos/gramo, diuresis y balance en mililitros/día.

### Variables tras resucitación y su asociación con el desarrollo de DRA

	No DRA	DRA	P
<b>N</b>	19 (41,3)	27 (58,6)	
<b>Crp</b>	0,79 ± 0,3	1,39 ± 0,57	0,001
<b>Urea p</b>	35 (28,25;53,25)	72 (48;92)	0,001
<b>CysCp</b>	0,81 (0,66;1,14)	1,36 (1,01;1,75)	0,02
<b>Na<sup>+</sup> u</b>	59 (20;131)	30,5 (10,75;55)	0,03
<b>CysCu/Cru</b>	0,56 (0,11;5,7)	2,1 (0,17;8,3)	0,45
<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,91 (0,11;1,38)	0,44 (0,14;0,87)	0,33
<b>EFUrea</b>	40 (32,96;43,11)	33,13 (27,35;38,27)	0,06
<b>EF CysC día 2</b>	0,47 (0,08;2,56)	1,94 (0,45;8,21)	0,13
<b>Proteínas u</b>	56,5 (36,25;90)	153,5 (79,5;212)	0,03
<b>Albúmina/Cru</b>	47,85 (24,575;119,02)	57,4 (21,85;158,3)	0,69
<b>Diuresis</b>	1785 (1453;2387)	1545 (1170;2115)	0,15
<b>Balance</b>	1164 ± 2200	1607 ± 1624	0,44

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje). Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Urea p en miligramos decilitro, CysCp en miligramos/litro, Na<sup>+</sup> u en milimoles/l, CysCu/Cru en miligramos/gramo, EFNa<sup>+</sup>, EFUrea y EFCysC en %, proteínas en orina en miligramos/decilitro, microalbuminuria/Cru en miligramos/gramo, diuresis y balance en mililitros/día.

De las múltiples variables clínico-analíticas estudiadas al reclutamiento, solo las señaladas difirieron en el subgrupo de pacientes que desarrolló DRA de los que no lo hicieron. Así los valores de Urea p y CysCp estuvieron de forma estadísticamente significativa más elevados en el subgrupo de pacientes que presentó DRA. La Crp es el “patrón oro” que se ha utilizado para definir los distintos estadios RIFLE y por tanto su significación estadística no es valorable.

Ninguno de los valores urinarios ni índices derivados (EFNa<sup>+</sup>, EFUrea) tuvieron asociación con el desarrollo posterior de DRA, mostrando en ambos grupos valores compatibles con una situación prerrenal funcional.

## Resultados

Respecto a los parámetros clínicos, los pacientes que desarrollaron DRA recibieron una resucitación inicial más agresiva. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al volumen de diuresis producida.

Una vez concluida la resucitación inicial, los marcadores de función renal (Crp, Urea p y CysCp) continuaron estando significativamente más elevados en el grupo de pacientes que desarrolló DRA. El  $\text{Na}^+$  u presenta una concentración mayor en el grupo de pacientes que no desarrollaron DRA. Las excreciones fraccionales continuaron siendo compatibles con un patrón prerrenal sin diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos. La proteinuria fue significativamente mayor en los enfermos que desarrollaron DRA. No hubo diferencias entre ambos grupos en cuanto al volumen de diuresis producida.

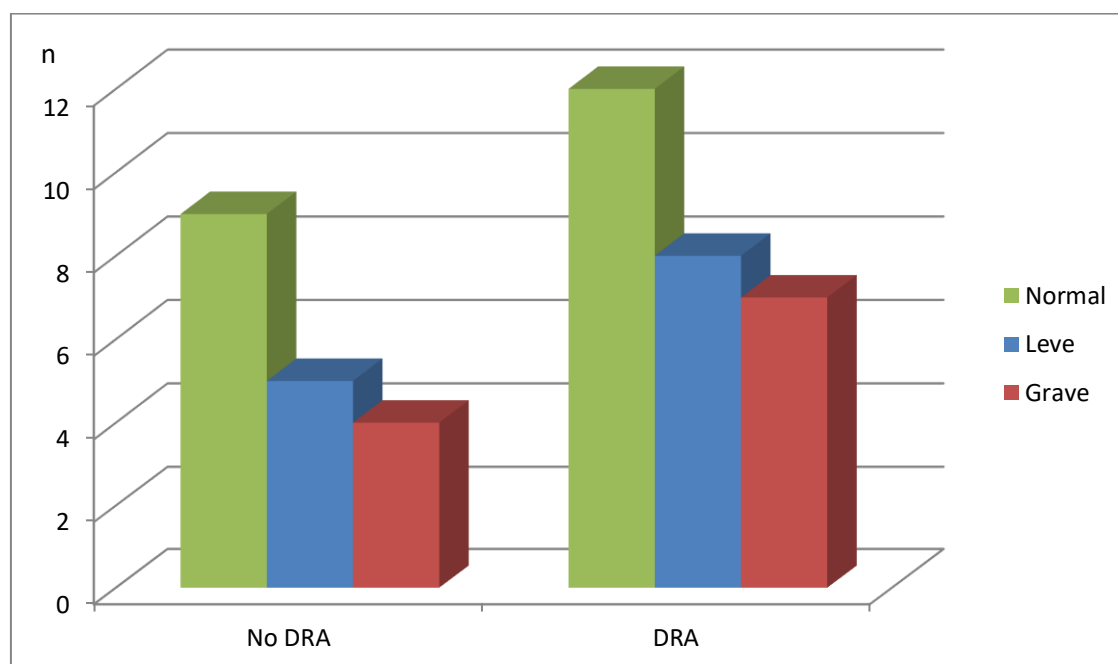
## 6.- Asociación entre el desarrollo de Daño Renal Agudo y hallazgos en la microscopía óptica

### DRA e índice de Perazella al reclutamiento

	No DRA	DRA
Normal	9 (50)	12 (44,4)
Leve	5 (27,7)	8 (29,6)
Grave	4 (22,2)	7 (25,9)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

$p = 0,93$





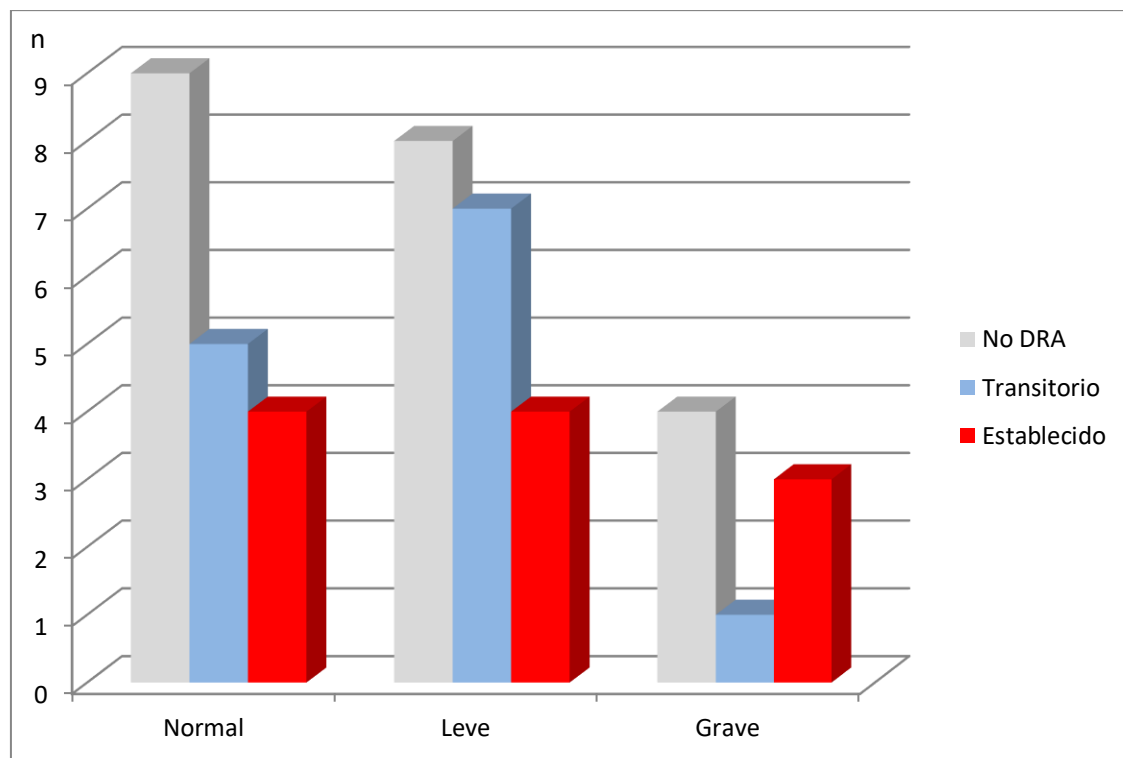
## Resultados

### DRA desglosado e índice de Perazella al reclutamiento

	No DRA	DRA transitorio	DRA persistente
Normal	9 (50)	8 (42,1)	4 (50)
Leve	5 (27,7)	7 (36,8)	1 (12,5)
Grave	4 (22,2)	4 (21)	3 (37,5)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

$p = 0,78$

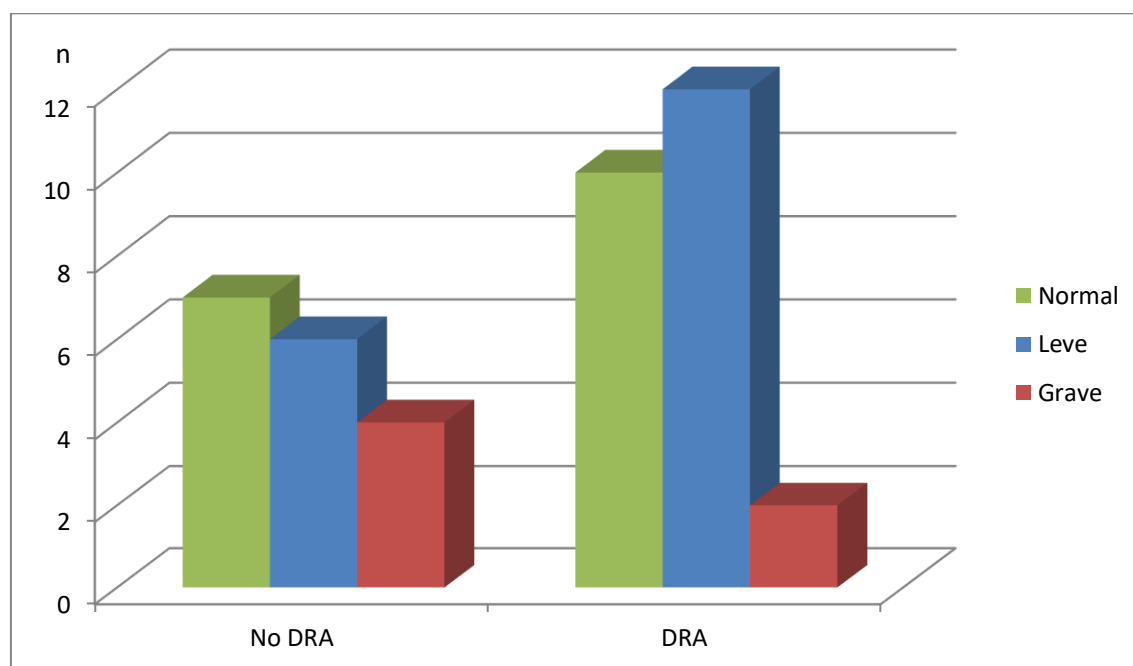


**DRA e índice de Perazella tras resucitación inicial**

	No DRA	DRA
Normal	7 (41,1)	10 (40)
Leve	6 (35,2)	12 (48)
Grave	4 (23,5)	3 (12)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje)

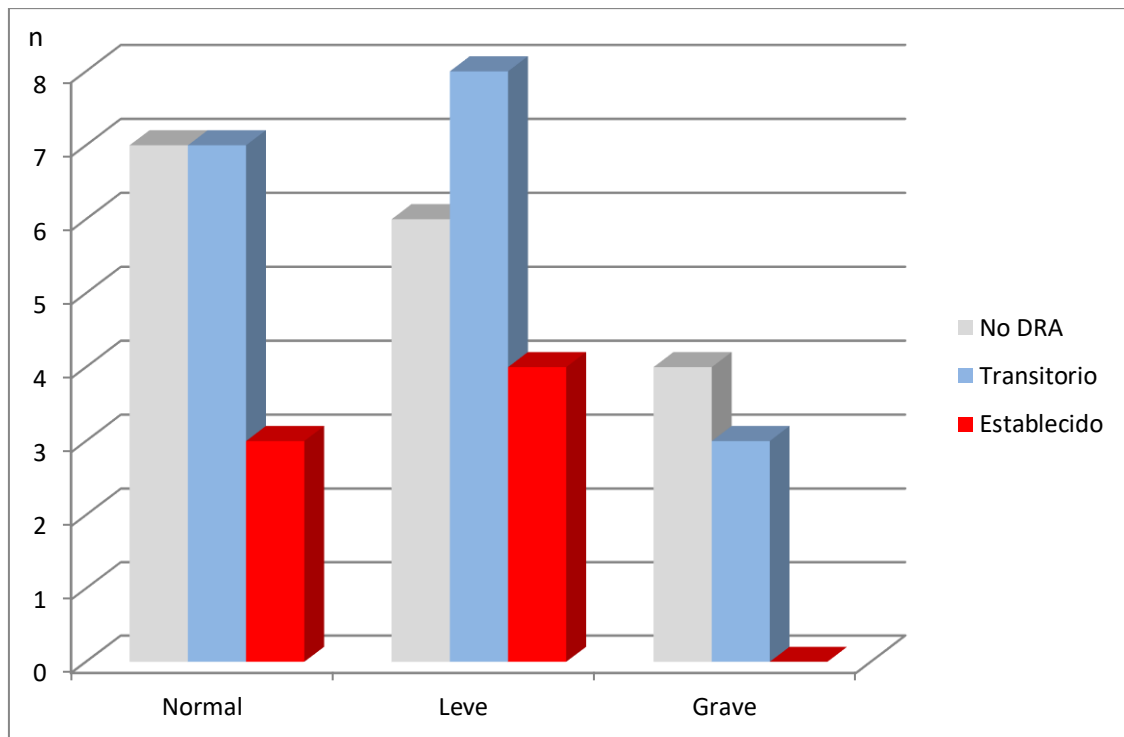
$p = 0,55$

**DRA desglosado e índice de Perazella tras resucitación inicial**

	No DRA	DRA transitorio	DRA persistente
Normal	7 (41,1)	7 (38,8)	3 (42,9)
Leve	6 (35,2)	8 (44,4)	4 (57,1)
Grave	4 (23,5)	3 (16,6)	0 (0)

$p = 0,74.$

## Resultados



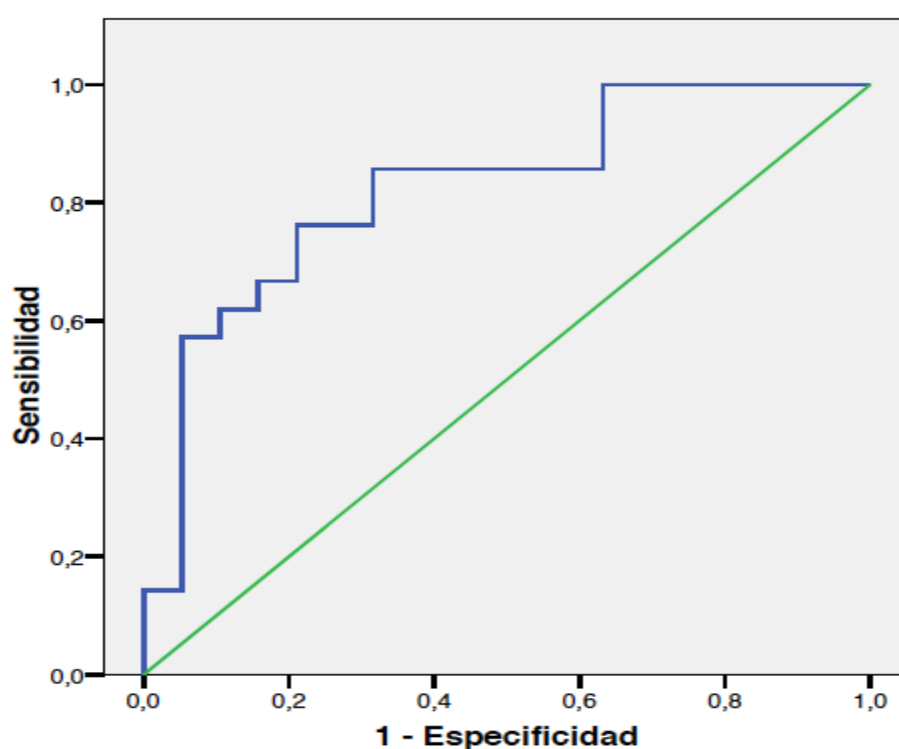
No hubo asociación estadísticamente significativa entre el valor del índice que mide la severidad de los hallazgos en el SO y el desarrollo de DRA. Esta falta de asociación se mantuvo tanto en el momento del reclutamiento como una vez concluida la resucitación inicial.

## 7.- Utilidad de la CysCp para predecir evolución a Daño Renal Agudo

<b>Evolucionan a DRA</b>	1,47 (0,4;1,65)
<b>No evolucionan a DRA</b>	0,89 (0,71;1,25)

CysCp en miligramos/litro.  $p = 0,002$

**Curva COR**



ABC = 0,789; IC 95% (0,693-0,956);  $p =$

0,001

	<b>Punto de corte</b>	<b>Sensibilidad</b>	<b>Especificidad</b>	<b>VP +</b>	<b>VP-</b>
<b>Cys C p</b>	1,06 mg/L	81,3%	65%	70,83%	85%

$p = 0,001$

Un valor al reclutamiento de CysCp superior a 1,06 mg/litro en pacientes sépticos tuvo una aceptable sensibilidad para detectar a los enfermos que en algún momento de su evolución desarrollaron DRA de cualquier grado.

## 8.- Asociación entre la resucitación inicial y evolución del Daño Renal Agudo

### Variables clínico-analíticas al reclutamiento

	No infrarresucitados	Infrarresucitados	p
<b>N</b>	40 (86,9)	6 (13)	
<b>Crp</b>	1,2 ± 0,46	1,5 ± 0,54	0,26
<b>Crp 30 días</b>	0,76 (0,68;0,9)	1,01 (0,75;1,1)	0,48
<b>Urea p</b>	52,5 (37,5;74)	75,5 (48,5;110)	0,22
<b>CysCp</b>	1,1 (0,77;1,47)	1,42 (1,22;1,55)	0,14
<b>Na<sup>+</sup> u</b>	26,5 (10,75;45)	39,5 (18;54,5)	0,28
<b>Urea u</b>	1853 (721;1820)	657 (483;831)	0,27
<b>CysCu/Cru</b>	29,75 (0,7;54)	2,58 (0,05;5,11)	0,72
<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,23 (0,11;0,38)	0,55 (0,21;0,82)	0,09
<b>EFUrea</b>	31,27 (15,15;41,21)	13,93 (12,97;30,08)	0,14
<b>EFCysC día 1</b>	0,68 (0,12;2,1)	0,99 (0,04;6,72)	0,54
<b>Proteínas u</b>	78 (26,3;182)	50,5 (25,6;126,6)	0,9
<b>Albúmina/Cru</b>	72,6 (28,6;242)	66,7 (42,9;151)	1
<b>Diuresis</b>	1280 (673;1801)	867 (435;1172)	0,19
<b>Balance</b>	2881 ± 2343	2052 ± 930	0,4
<b>PVC</b>	6,5 (5,5;10,5)	8 (6;13)	0,74
<b>Estancia UCI</b>	4 (3;12,75)	6 (3,75;21)	0,45
<b>Estancia hosp</b>	24,5 (14,75;43,5)	38 (17,25;62,5)	0,37

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje). Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Urea p en miligramos/decilitro, CysCp en miligramos/litro, Na<sup>+</sup> u en milimoles/litro, Urea u en miligramos/decilitro, CysCu/Cru en miligramos/gramos, EFNa<sup>+</sup> en porcentaje, EF Urea en porcentaje, EFCysC en porcentaje, proteínas orina en miligramos/decilitro, microalbuminuria/creatinina urinaria en miligramos/gramo, ClCr en mililitros/minuto, diuresis en mililitros/día, balance en mililitros/día, PVC en mm Hg, estancias en días.

## Variables clínico-analíticas a las 24 horas de ingreso

	No infrarresucitados	Infrarresucitados	p
<b>N</b>	40 (86,9)	6 (13)	
<b>Crp</b>	0,9 ± 0,36	1,52 ± 0,43	0,047
<b>Urea p</b>	48 (34;75)	66 (56;112)	0,12
<b>CysCp</b>	1 (0,7;1,5)	1,4 (1,2;1,4)	0,15
<b>Na<sup>+</sup> u</b>	32 (10;93)	54 (39;79)	0,44
<b>Urea u</b>	1180 (784;1718)	1074 (820;1663)	0,78
<b>CysCu/Cru</b>	1,3 (0,1;5,8)	2,5 (1,2;13,3)	0,36
<b>EFNa<sup>+</sup></b>	0,39 (0,13;1)	0,87 (0,69;1,15)	0,17
<b>EFUrea</b>	34 (28;40)	39 (29;41)	0,51
<b>EFCysC</b>	1,2 (0,1;5,3)	1,9 (0,6;7)	0,78
<b>Proteínas u</b>	81 (40;187)	454 (112;981)	0,047
<b>Albúmina/Cr u</b>	44 (2;121)	170 (106;497)	0,017
<b>Diuresis</b>	1740 (1322;2342)	1250 (650;1630)	0,056
<b>Balance</b>	1228 ± 1741	2965 ± 2332	0,049
<b>PVC</b>	7,5 (3,5;9)	9,5 (3;1)	0,73

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje). Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Urea p en miligramos/decilitro, CysCp en miligramos/litro, Na<sup>+</sup> u en milimoles/litro, Urea u en miligramos/decilitro, CysCu/Cru en miligramos/gramos, EFNa<sup>+</sup> en porcentaje, EFUrea en porcentaje, EFCysC en porcentaje, proteínas orina en miligramos/decilitro, microalbuminuria/creatinina urinaria en miligramos/gramo, ClCr en mililitros/minuto, diuresis y balance en mililitros/día, PVC en mm Hg, estancias en días.

## Resultados

### Resucitación e índices de gravedad

	No infrarresucitados	Infrarresucitados	p
APACHE II	15,88 ± 7,48	18,67 ± 5,42	0,38
SAPS 3	60,63 ± 17,41	64 ± 7,23	0,64
SOFA	7,15 ± 3,13	8 ± 1,67	0,33
Índice de Charlson	2,4 ± 1,76	3,83 ± 1,83	0,07

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar.

### Resucitación y desarrollo de DRA

	No DRA	DRA
No infrarresucitados	17 (89,5)	23 (85,2)
Infrarresucitados	2 (10,5)	4 (14,8)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

p = 0,67

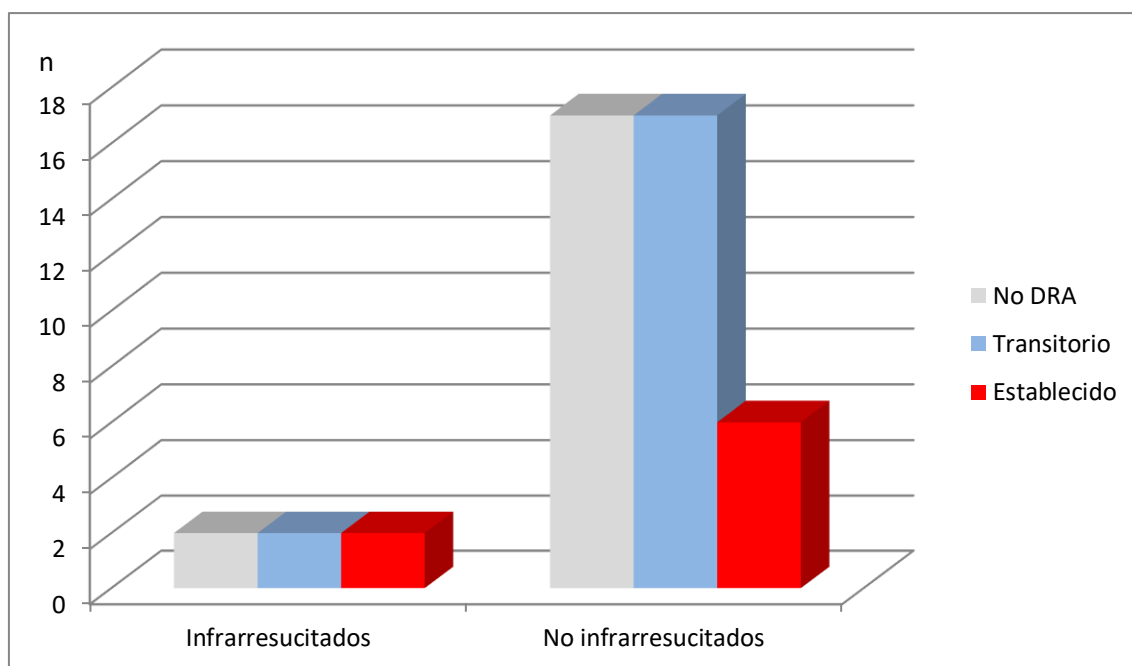
### Resucitación y desarrollo de DRA desglosado

	No DRA	DRA transitorio	DRA persistente
No infrarresucitados	17 (89,4)	17 (89,4)	6 (75)
Infrarresucitados	2 (10,5)	2 (10,5)	2 (25)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

p = 0.2

### Resucitación y desarrollo de DRA



### Resucitación y mortalidad

	Supervivientes	Exitus
No infrarresucitación	30 (75)	10 (25)
Infrarresucitación	2 (33,33)	4 (66,66)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

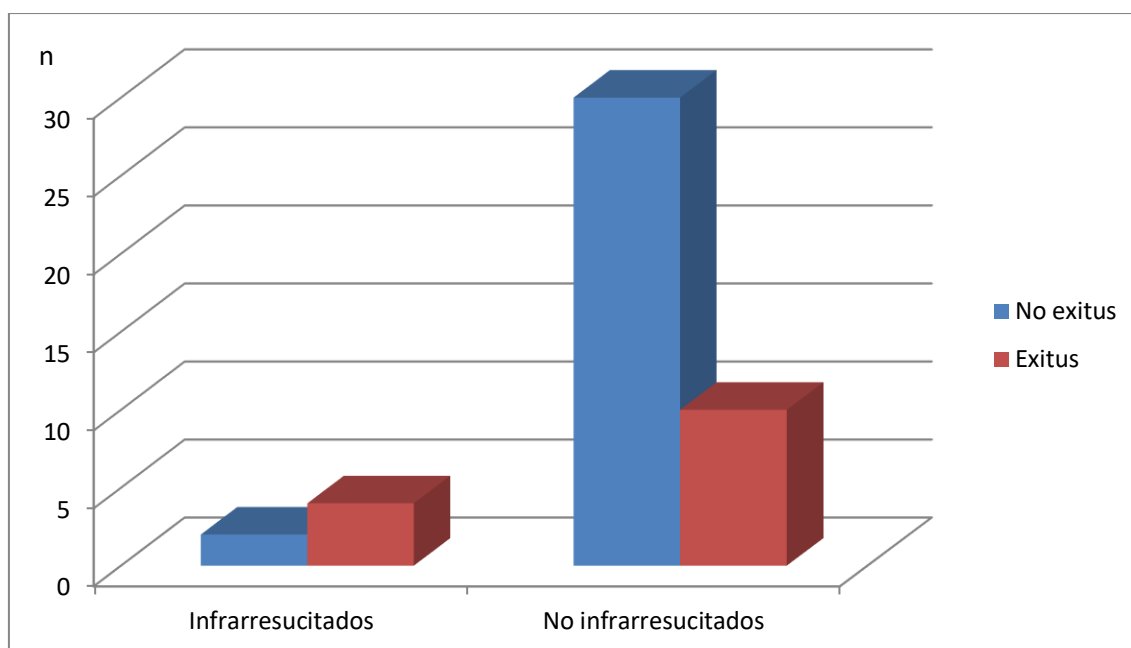
$p = 0,06$

	Exitus en la UCI	Exitus extra UCI
No infrarresucitación	8 (80)	2 (20)
Infrarresucitación	2 (50)	2 (50)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

$p = 0,52$



**Resucitación y mortalidad**

No hubo variables clínico-analíticas en las primeras horas que detectaron de forma estadísticamente significativa a los enfermos en los que la resucitación iba a ser efectiva. Llama la atención que el grupo de pacientes infrarresucitados mostró al reclutamiento unos valores de función renal discretamente más elevados que el grupo de pacientes resucitados (Crp, Urea p, CysCp), si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Tras concluir la resucitación la Crp tuvo un valor significativamente más elevado en los infrarresucitados.

Los índices urinarios mostraron en ambos grupos, tanto pre como post-resucitación, un patrón de hipoperfusión renal sin diferencias significativas.

Tras completar la resucitación, los niveles elevados de proteinuria y albuminuria se asociaron de forma estadísticamente significativa a una resucitación deficiente. El balance hídrico en el segundo día fue mayor en el grupo en que no se consiguió una resucitación adecuada.

El grado de resucitación no influyó en la serie en el desarrollo de DRA ni en la mortalidad.

## 9.- Gravedad y mortalidad

Mortalidad global de la serie: 30,4% (n=14)

Mortalidad intraUCI: 21,7% (n=10)

### Asociación entre DRA y exitus tanto precoz como tardío

	Supervivientes	Exitus
No DRA	17 (89,5)	2 (10,5)
DRA	15 (55,5)	12 (44,5)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

RR: 4,22 IC 95% 1,07-16,73 p = 0,022

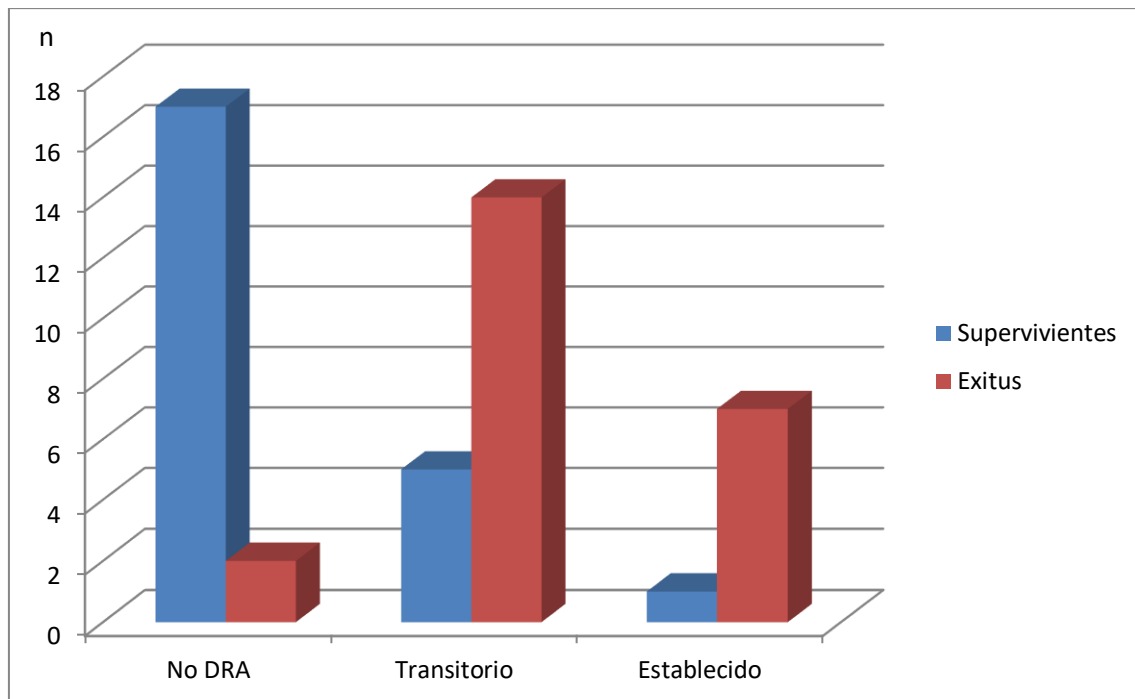
### Asociación entre DRA desglosado y exitus

	Supervivientes	Exitus
No DRA	17 (89,4)	2 (10,6)
DRA transitorio	14 (73,6)	5 (26,4)
DRA establecido	1 (12,5)	7 (87,5)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

p = 0,01

## Resultados



### Asociación entre DRA desglosado y exitus intraUCI

	Supervivientes en UCI	Exitus en UCI
No DRA	18 (94,7)	1 (5,3)
DRA transitorio	15 (78,9)	4 (21,1)
DRA establecido	3 (37,5)	5 (62,5)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

$p = 0,01$

**Asociación entre RIFLE inicial y mortalidad**

	Supervivientes	Exitus
No RIFLE	21 (75)	7 (25)
RIFLE-R	8 (66,6)	4 (33,3)
RIFLE-I	3 (50)	3 (50)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

$p = 0,484$

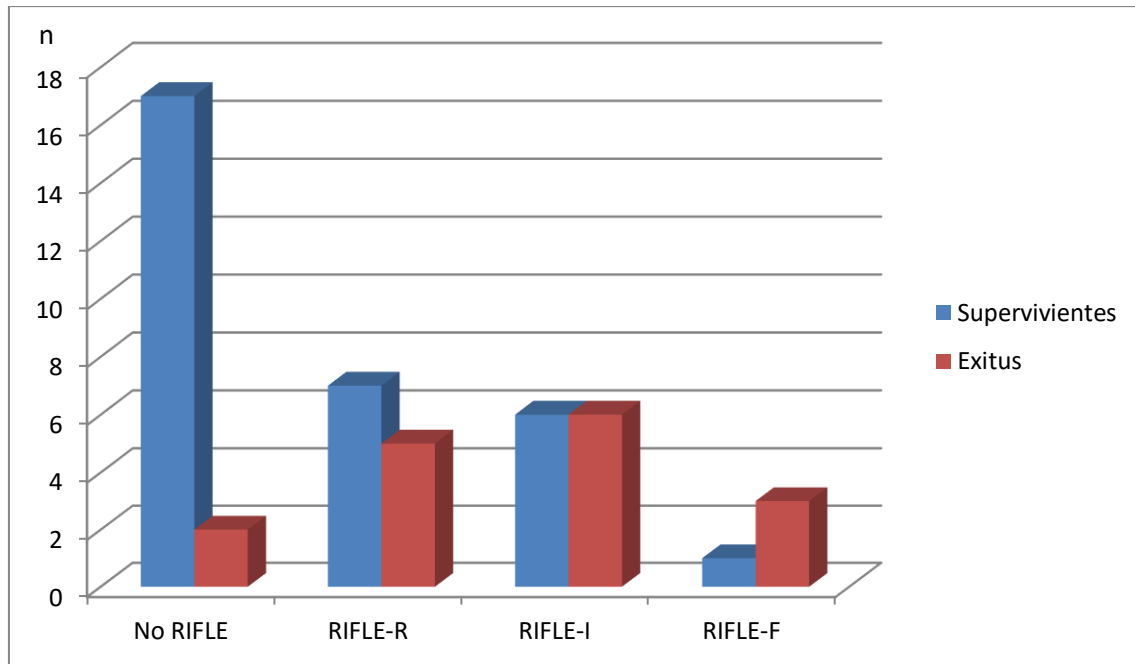
**Asociación entre RIFLE máximo alcanzado y mortalidad**

	Supervivientes	Exitus
No RIFLE	17 (89)	2 (11)
RIFLE-R	7 (58,3)	5 (41,7)
RIFLE-I	6 (50)	6 (50)
RIFLE-F	1 (25)	3 (75)

Datos cualitativos expresados en número absoluto (porcentaje).

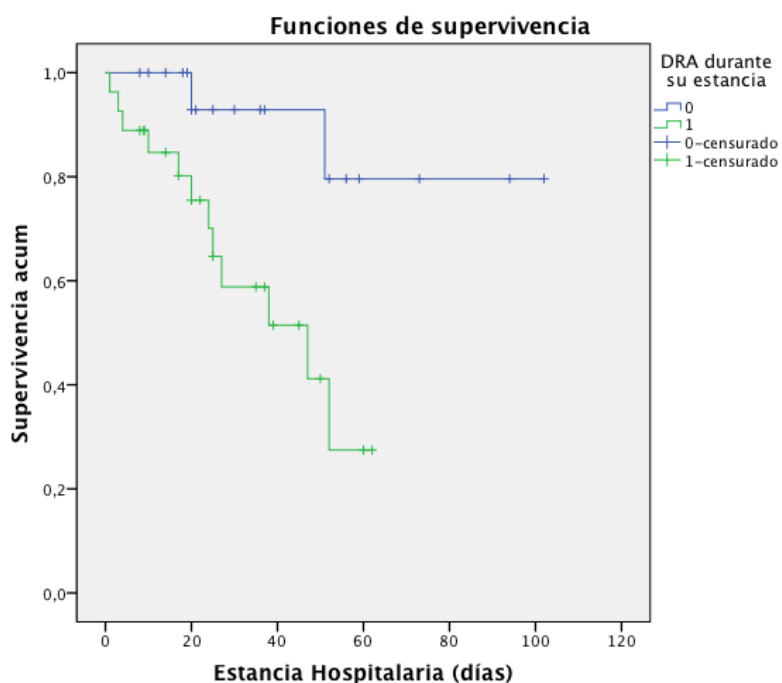
$p = 0,059$

## Resultados



El desarrollo de DRA de cualquier grado en la escala RIFLE se asoció de forma significativa con la mortalidad tanto de forma precoz en la UCI como durante su estancia hospitalaria. Además, a mayor grado de severidad del DRA (considerado como tal el DRA persistente o mayor puntuación en la escala RIFLE) se incrementó también la mortalidad. Sin embargo, el grado de deterioro renal según RIFLE al ingreso no detectó a aquellos enfermos que presentaron mayor gravedad.

## Influencia del desarrollo de DRA en la supervivencia



Test de Log- Rank (Mantel-Cox)  $p = 0,008$

## Evolución de la función renal a los 30 días del evento séptico

	No DRA	DRA	P
<b>Crp a los 30 días</b>	0,75 (0,62;0,84)	0,84 (0,71;1)	0,350

Datos cuantitativos expresados en mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro

La función renal medida por el valor de Crp a los 30 días del evento infeccioso en aquellos enfermos que padecieron un DRA no es diferente de la de los que mantuvieron una función renal normal.

## Factores asociados a la mortalidad

	Exitus no	Exitus si	p
<b>Edad</b>	64,1 ± 14,5	67,7 ± 13,6	n.s.
<b>APACHE II</b>	13,7 +/- 5,9	21,9 +/- 7	0,001
<b>SOFA</b>	6,8 +/- 2,9	8,2 +/- 2,9	n.s.
<b>SAPS 3</b>	57,2 +/- 15,3	69,8 +/- 16	0,015
<b>Indice de Charlson</b>	2,3 +/- 1,6	3,1 +/- 2	n.s.
<b>APACHE II &gt; 15</b>	10 (31,3)	12 (85,7)	0,001
<b>VM</b>	16 (50)	11 (78,6)	n.s.
<b>Estancia en UCI</b>	4 (3;11,2)	8,5 (3;15,7)	n.s.
<b>Estancia Hospital</b>	27,5 (17,2;51,5)	22 (8,5;40,5)	n.s.
<b>Lactato día 1</b>	1,9 (1,2;3,4)	1,8 (1;5,8)	n.s.
<b>Lactato día 2</b>	1,2 (0,9;1,9)	1,6 (1,3;2,8)	n.s.
<b>Bilirrubina</b>	1,8 (1,5;3,3)	4,3 (1,2;5)	n.s.
<b>Leucocitos día 1</b>	19,7 (11,6;24,5)	11,500 (4,2;20,9)	n.s.
<b>Cortisol 1</b>	27 (16;37)	40 (17;55)	n.s.
<b>INR día 1</b>	1,4 (1,2;1,6)	1,4 (1,2;1,7)	n.s.
<b>PCT día 1</b>	16,5 (5,7;28,5)	21,4 (3,6;33,1)	n.s.
<b>PCT día 2</b>	9,7 (2,9;25,8)	16,1 (3,4;50,9)	n.s.

Datos cuantitativos expresados en media ± desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Edad en años, VM en porcentaje, estancias en días, lactato en milomoles/litro, bilirrubina en miligramos/decilitro, leucocitos en células/microlitro, cortisol en microgramos/decilitro, procalcitonina en nanogramos/mililitro.

El APACHE-II y el SAPS 3 en el reclutamiento detectaron a aquellos enfermos que tenían más probabilidades de fallecer durante su estancia hospitalaria. La estratificación del valor APACHE-II en mayor o menor de 15 (valor que por convenio suele diferenciar a pacientes más graves) también se asoció con la mortalidad. Sin embargo, los parámetros analíticos que podrían correlacionarse con la gravedad de la infección (leucocitosis, procalcitonina) y aquellos que se asocian a disfunción orgánica en el seno de la sepsis (bilirrubina, lactato, INR) no fueron diferentes entre los supervivientes y los que fallecen. Tampoco hay diferencias entre las estancias en UCI y hospitalarias.

## Factores de función renal asociados a la mortalidad

	Exitus no	Exitus si	p
<b>Micro/Cr</b>	92 (30;203)	61 (32;258)	n.s.
<b>Crp día 1</b>	1,1 (0,8;1,4)	1,4 (0,9;1,9)	n.s.
<b>Crp día 2</b>	0,9 (0,7;1,2)	1,3 (0,7;2)	n.s.
<b>Na<sup>+</sup> u día 1</b>	27 (11;45)	26 (16;45)	n.s.
<b>Na<sup>+</sup> u día 2</b>	48 (16;104)	32 (9;52)	n.s.
<b>EF Na<sup>+</sup> día 1</b>	0,2 (0,1;0,5)	0,2 (0,2;0,5)	n.s.
<b>EF Na<sup>+</sup> día 2</b>	0,6 (0,1;1)	0,4 (0,1;0,9)	n.s.
<b>EFUrea día 1</b>	31 (14;41)	21 (12;35)	n.s.
<b>EFUrea día 2</b>	35 (29;41)	35 (18;40)	n.s.
<b>EFCysc día 1</b>	0,63 (0,12;1,87)	0,83 (0,04;5,27)	n.s.
<b>EFCysC día 2</b>	0,99 (0,1;5)	2,8 (0,1; 5,97)	n.s.
<b>CysCp día 1</b>	1,08 (0,78;1,47)	1,41 (1,02;1,6)	n.s.
<b>CysCp día 2</b>	1,02 (0,71;1,36)	1,47 (1,03;1,8)	n.s.
<b>CysCu/Cru día 1</b>	0,42 (0,12;3,18)	1,17 (0,061;7,17)	n.s.
<b>CysCu/Cru día 2</b>	1,37 (0,20;7,01)	2,51 (0,13;9,61)	n.s.
<b>ClCr día 1</b>	65 (34;92)	42 (22;71)	n.s.
<b>ClCr día 2</b>	89 (54;111)	55 (27;61)	0,004
<b>Diuresis día 1</b>	1.232 (522;1.766)	1.085 (618;1.515)	n.s.
<b>Diuresis día 2</b>	1.692 (1.300;2.170)	1.635 (985;2.655)	n.s.
<b>Cristaloides día 1</b>	2.000 (1.500;3.400)	3.280 (1.437;5.475)	n.s.
<b>Cristaloides día 2</b>	1.812 (1.043;2,650)	2.000 (1.055;3.305)	n.s.
<b>Cl lactato</b>	42 (14;50)	17 (0;46)	n.s.

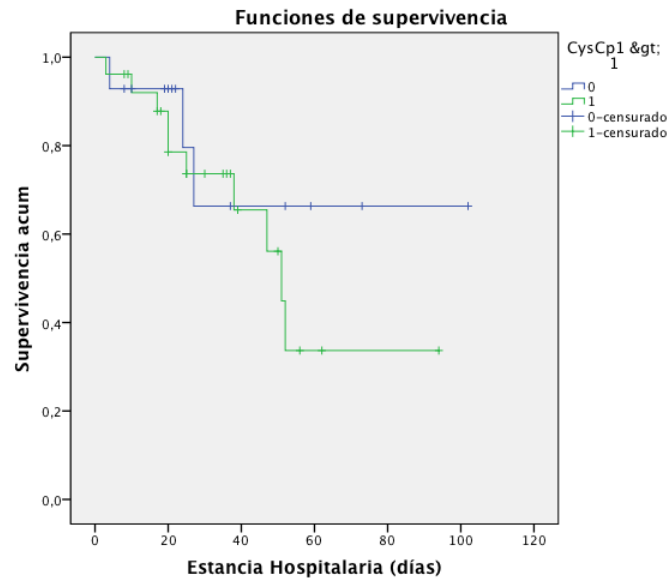
Datos cuantitativos expresados en media  $\pm$  desviación estándar o mediana (Percentil 25; Percentil 75). Crp en miligramos/decilitro, Na<sup>+</sup>u en milimoles/litro, EFNa<sup>+</sup> en porcentaje, EF Urea en porcentaje, EFCysC en porcentaje, CysCp en mililitro/minuto, diuresis y cristaloides administrados en mililitros/24 horas, Cl lactato en %.

No hubo ningún valor relacionado con la función renal que se asoció con la mortalidad, exceptuando el aclaramiento de creatinina tras la resucitación. Esto está en probable relación a que valores bajos tras la resucitación detectaron aquellos enfermos en los que ya había una afectación renal establecida.



## Resultados

### Supervivencia en función de los niveles de CysCp al reclutamiento



Test de Log- Rank (Mantel-Cox)  $p = 0,353$

Aunque la CysCp en el reclutamiento fue claramente mayor en aquellos enfermos que presentaron peor evolución (exitus) las curvas de supervivencia no mostraron diferencias significativas. Sin embargo, la ausencia de diferencias parece más destacada los primeros días de evolución del cuadro séptico pasando posteriormente a separarse notablemente.

## **DISCUSIÓN**



## 1.- Consideraciones metodológicas

Cualquier estudio sobre el DRA se enfrenta a numerosas dificultades para su realización. El DRA carece de una definición definitiva plenamente aceptada por la comunidad científica. De hecho todavía no hay consenso con la nomenclatura, y en la literatura científica es posible encontrar los términos Insuficiencia Renal Aguda (IRA), Fracaso Renal Agudo (FRA) o *Acute Kidney Injury* (AKI) para referirse al síndrome.

Pese a los esfuerzos realizados en la última década para homogeneizar su diagnóstico y estadificación, no existe por el momento una definición definitiva de DRA. La publicación de la clasificación RIFLE fue una revolución, demostrando no solo utilidad para diagnosticar y clasificar a los pacientes en base a la gravedad del DRA, sino también como marcador pronóstico de evolución <sup>6,9</sup>. Posteriormente la clasificación AKIN <sup>16</sup> presentó modificaciones tanto en la definición como en los criterios diagnósticos del DRA, con la intención de corregir las deficiencias achacadas a RIFLE. Recientemente KDIGO <sup>22</sup> combinó las clasificaciones RIFLE y AKIN con el objeto de establecer una clasificación unitaria. Sin embargo, el mantener una clasificación basada en la Crp plantea determinados problemas <sup>38,39</sup>.

No hay un marcador preciso para la detección precoz y la monitorización del DRA. La Crp, que es considerada el patrón oro para el diagnóstico del cuadro, se eleva tardíamente. Además, exceptuando situaciones concretas (como la instauración de la circulación extra-corpórea en la cirugía cardíaca) en la mayoría de los casos es imposible determinar el momento exacto en el que se produce la agresión renal a partir de la cual se desarrolla la disfunción orgánica, lo que interfiere en la determinación de la cinética de los biomarcadores.

Las últimas definiciones de DRA requieren una pequeña elevación de la Crp (0,3 mg/dl) para su diagnóstico. Estas definiciones no tienen en consideración el

valor de la Crp basal, las variaciones fisiológicas de la Crp y otros muchos factores que pueden interferir con la medición del laboratorio. Esta elevación tan pequeña de la Crp no siempre refleja verdaderos cambios en la función renal, pudiendo estar dentro de los límites de la variabilidad biológica <sup>193</sup>.

Por otro lado, la Crp no es un marcador sensible ni precoz de DRA y requiere una disminución de al menos el 50% del FG para que se detecte un incremento.

Además, la Crp se expresa como concentración (mg/dl) por lo que depende del estado de hidratación. Un paciente que haya recibido una resucitación agresiva puede presentar un nivel de Crp falsamente bajo secundario a la dilución.

También se sabe que la caída del FG en el DRA se acompaña de un aumento de la secreción tubular proximal de Crp, que inicialmente logra mantener unos niveles plasmáticos normales de esta última.

Por último, la Crp depende de otras variables diferentes del FG como son la masa muscular, la función hepática, el sexo y la dieta. También la variación interlaboratorio y la interacción de determinadas sustancias como la bilirrubina, pueden modificar la medición de la Crp <sup>193</sup>.

En resumen, dado que el DRA séptico es algo más que un cambio en el FG, darle a la Crp un valor de 1 en el área bajo la curva COR para su diagnóstico es concederle más importancia de la que realmente tiene.

En este trabajo la inclusión de los pacientes se realizó a partir del diagnóstico por parte del médico intensivista de SG/SS, con lo que muchos enfermos fueron incluidos con un cierto grado de disfunción renal aunque no se detectara por los marcadores analíticos convencionales. Al establecer como requisito que no presentaran DRA RIFLE-F se descartó disfunción renal grave en el momento de la inclusión aunque sí se reclutaron casos con DRA leve-moderado (RIFLE-R e I)

En cualquier caso la muestra es homogénea ya que todos los pacientes padecieron un cuadro infeccioso grave con una función renal en el reclutamiento indemne o sólo discretamente alterada.

El pequeño tamaño muestral (n=46 pacientes) se debió tanto a la dificultad logística de recogida (se incluyeron a los pacientes en las primeras horas de ingreso en UCI tras el diagnóstico de SG/SS) como a que una parte importante de los pacientes sépticos ingresa en UCI en situación de DRA establecido. Como se ha comentado previamente es imposible fijar el momento concreto en el que se produce la agresión renal en el cuadro séptico, que en muchos casos sucede varias horas e incluso días antes del ingreso en UCI. Esto hace que una parte importante de los pacientes sépticos presente un DRA evolucionado, lo que imposibilitó su elección.

La inmensa mayoría de los pacientes seleccionados tenían analíticas previas en el Hospital Clínico San Carlos (donde se desarrolló el estudio), por lo que fue sencillo obtener su Crp basal y asignarles un estadio RIFLE. En caso de no existir determinaciones analíticas previas (pacientes previamente sanos con patología infecciosa aguda, sin ingresos previos o traslados de otros centros) se asumió un FG de 75 ml/min/1,73m<sup>2</sup> para calcular la Crp. Este enfoque no tiene en cuenta la posible existencia de ERC en enfermos con deterioro agudo de la función renal.

En el momento de comenzar este trabajo (2013), estaban plenamente vigentes las definiciones de SG/SS de la Conferencia Internacional de Consenso SCCM/ACCP/ECSIM <sup>74</sup> por lo que se han utilizado para definir y clasificar a los pacientes. Como hemos comentado previamente, se han publicado recientemente unas nuevas definiciones de sepsis y SS (Sepsis-3 <sup>76,77</sup>) que obedecen a un mejor conocimiento de la fisiopatología séptica. Pese a que por un criterio temporal no se utilizaron, la gravedad de los pacientes estudiados hace que cumplieran los nuevos criterios de sepsis.

Por último cabe destacar la dificultad de validar un nuevo biomarcador como la CysCp para el DRA. La utilidad de los biomarcadores se detecta tras experimentación *in vitro*, asociación con el evento en estudios preclínicos, estudios prospectivos en humanos y validación en estudios multicéntricos. Pero en el caso de este trabajo (y en muchos de los relacionados con el DRA), la asociación del marcador con el evento (desarrollo de DRA) viene determinada por la consideración de la Crp como “patrón oro” lo que resulta paradójico dado que, como hemos comentado, se trata de una variable que no refleja fielmente el daño renal. El intento de sustituir un biomarcador defectuoso pero que define el evento por otro más preciso es una de las grandes dificultades del estudio del DRA.

## 2.- Daño Renal Agudo en el paciente séptico

La sepsis es un síndrome clínico causado por una respuesta desregulada a la infección que ocasiona alteraciones a nivel fisiológico, biológico y bioquímico. Puede conducir a la SDMO y a la muerte <sup>75</sup>. El DRA de etiología séptica se define por la presencia concomitante de disfunción renal y sepsis en ausencia de otras causas claras y establecidas de DRA.

La población seleccionada para este trabajo, pacientes ingresados en UCI en situación de SG/SS, presentaron unos índices de gravedad y estancia hospitalaria elevados. La mayoría precisó ventilación mecánica, lo que da muestra de la gravedad del cuadro, y el 10% TCRR en algún momento de su evolución. La mortalidad de los pacientes estudiados fue mayor que la global de la UCI. Los focos de infección más frecuentes fueron el intraabdominal (47,8%) y el respiratorio (21,7%), lo que concuerda con la casuística general de una UCI polivalente.

Las alteraciones analíticas fueron concordantes con el proceso séptico: leucocitosis, coagulopatía, acidosis metabólica, tendencia a la hiperlactatemia y elevación de reactantes de fase. Se repitió la analítica una vez concluida la resucitación, mostrando de media una mejoría en la acidosis, así como un descenso en el lactato y los reactantes de fase. Esta mejoría estuvo en probable relación con las medidas terapéuticas instauradas. Se monitorizó la función tiroidea que era de media normal, y el cortisol plasmático que estaba elevado en probable relación a la situación de estrés.

Se intentó realizar el reclutamiento de los pacientes en el momento más precoz posible de su cuadro séptico, por lo que la mayoría (60%) no padecía DRA en la primera extracción analítica. Tras la resucitación inicial hubo 5 pacientes que mejoraron la función renal y 1 que la empeoró. Ninguno evolucionó a RIFLE-F dentro de las primeras 24 horas de ingreso. Durante la estancia hospitalaria el 58,7% de los pacientes desarrolló DRA, siendo la mayoría transitorios.



Llamativamente, al ingreso 18 enfermos presentaban algún grado de DRA que tras la resucitación disminuyeron a 14. Sin embargo, en la evolución posterior y tras superar la fase de resucitación, hasta 27 pacientes desarrollaron algún grado de disfunción renal.

La mortalidad global de la serie fue elevada, alcanzando el 30,4%. También lo fue la mortalidad precoz en UCI, presentando exitus el 21,7% de los pacientes. El desarrollo de DRA de cualquier grado en la escala RIFLE se asoció de forma significativa con la mortalidad, tanto de forma precoz en la UCI como durante su estancia hospitalaria; así, los pacientes que no desarrollaron disfunción renal tuvieron una mortalidad del 10% mientras que en los que puntuaron en la escala RIFLE fue del 44%. Además, a mayor grado de severidad del DRA (considerado como tal el DRA persistente o RIFLE-F) se incrementó también la mortalidad: RIFLE-R 41%, RIFLE-I 50%, RIFLE-F 75%. Los pacientes con DRA transitorio tuvieron una mortalidad del 26,3% y los que lo padecieron establecido el 87,5%.

El grado de deterioro renal según RIFLE al reclutamiento no detectó a aquellos enfermos que presentaron mayor gravedad, probablemente porque, como ya se ha comentado previamente, la Crp es un marcador que se eleva tardíamente en el DRA y los pacientes se hallaban en estadíos muy precoces del cuadro séptico.

Estos hallazgos epidemiológicos son concordantes con lo reseñado en la bibliografía, si bien muchas de las series y metanálisis publicados no discriminan entre los diferentes tipos de DRA <sup>24,25,27</sup>.

El DRA afecta aproximadamente al 35% de los pacientes críticos <sup>12</sup> siendo la sepsis la etiología preponderante <sup>29,30,109,110</sup>. Estudios de gran tamaño, multinacionales y multicéntricos como el de Uchino <sup>29</sup> muestran que casi el 50% de todos los casos de DRA en pacientes críticos son debidos a la sepsis. Estos datos han sido corroborados en estudios más recientes <sup>109</sup> en donde más del 50% de los pacientes sépticos ingresados en UCI desarrollaban DRA.

El DRA séptico determina dramáticamente el pronóstico: el estudio BEST kidney <sup>110</sup> detectó una mortalidad superior al 70% de quienes lo padecían. Un estudio reciente como FINNAKI <sup>109</sup> revela una mortalidad a los 90 días del 38,1% en pacientes sépticos con DRA. El estudio IVOIRE <sup>111</sup>, realizado concretamente en pacientes en situación de SS y DRA, halla una mortalidad ligeramente superior al 40% a los 28 días.

Respecto a las múltiples variables clínico-analíticas estudiadas al reclutamiento, solo los índices de gravedad (APACHE-II, SAPS 3, SOFA), la Crp, la urea plasmática, la CysCp y el balance hídrico recibido discriminan a los enfermos que van a desarrollar DRA durante su estancia hospitalaria. Aquellos que desarrollarán disfunción renal tienen mayor gravedad (puntuación más alta en los índices mencionados) y mayor concentración de urea, Crp y CysCp (la Crp es el patrón oro que hemos utilizado para definir los distintos estadios RIFLE y por tanto su significación estadística no es valorable). Es lógico pensar que aquellos pacientes que desarrollarán DRA, ingresen en UCI con unos marcadores de función renal más patológicos que aquellos que no padecerán disfunción renal. Esto se podría relacionar con un mayor tiempo de evolución y/o severidad del cuadro séptico.

Se estudió la correlación entre los distintos marcadores de función renal en el reclutamiento: lógicamente existía una asociación estadísticamente significativa entre Crp, urea plasmática y CysCp, aunque no de buena calidad. Es evidente que la distinta cinética de cada uno de ellos hará que se eleven en plasma en diferente cuantía y en distinto intervalo de tiempo en caso de desarrollarse DRA; cada biomarcador tiene una sensibilidad y especificidad variable en función del momento evolutivo del síndrome y de su etiología.

En el momento del reclutamiento, a pesar de que la Crp se mantuvo de media en niveles normales, la CysCp ya muestra niveles patológicos por encima de 1 mg/l, lo que indica disminución del FG y concuerda con la precocidad en la elevación plasmática atribuida a la CysC sobre la Crp en el DRA <sup>43,152</sup>. En los

enfermos estudiados un valor de CysCp superior a 1,06 mg/l al ingreso tiene una sensibilidad del 81% con una especificidad del 65% para predecir el desarrollo de DRA.

Ninguno de los valores urinarios ni índices derivados ( $\text{Na}^+$  u,  $\text{EFNa}^+$ ,  $\text{EFUrea}$ ) tuvieron asociación con el desarrollo posterior de DRA, mostrando en ambos grupos valores compatibles con una situación prerrenal funcional, lo que puede invitar, quizás erróneamente, a mantener una fluidoterapia agresiva.

Se detectaron desde el reclutamiento niveles patológicos de proteinuria, albuminuria y CysCu, sin embargo solo los niveles más elevados de proteinuria tras la resucitación tuvieron asociación significativa con el desarrollo de DRA. La presencia de una cantidad de albúmina en orina superior a lo normal se debe a un aumento de su paso a través de la barrera glomerular que supera la capacidad tubular de reabsorberla. Esto parece ser debido, más que a una lesión específica renal, a una lesión endotelial difusa que favorece el aumento de la permeabilidad capilar de distintas localizaciones, hecho frecuente en la sepsis<sup>192</sup>. La CysCu no suele aparecer en orina de sujetos sanos. Su existencia puede ser consecuencia de tres mecanismos: lesión tubular, inhibición competitiva con otra proteína (albúmina) por la reabsorción tubular o saturación del glomérulo por aumento de filtración de CysC, que imposibilite su reabsorción completa. La determinación de albuminuria en los pacientes, aunque positiva, no parece lo suficientemente elevada para saturar el túbulo e impedir la reabsorción de CysC. Por otro lado, algunos pacientes tuvieron niveles elevados de CysCu y normales de CysCp, lo que invalidaría la explicación de la sobrefiltración de CysC. Además, no hay correlación significativa entre la CysCp y CysCu, y la  $\text{EFCysC}$  es persistentemente baja. Por tanto, la presencia de CysCu sería secundaria a lesión estructural tubular, presente desde el primer momento, lo que sería refrendado por los hallazgos de proteinuria y albuminuria, hallazgos bien descritos en pacientes sépticos y que se asocian con la gravedad y la mortalidad<sup>191,192</sup>.

Respecto a los parámetros clínicos, los pacientes que desarrollaron DRA recibieron de forma estadísticamente significativa una resucitación inicial más agresiva siendo el balance hídrico más elevado en la fase de resucitación del cuadro séptico. Esto podría estar en relación a la mayor gravedad y grado de DRA que presentaron, pese a que no hubo diferencias estadísticamente significativas entre los dos grupos en cuanto al volumen de diuresis producida.

En resumen, los datos sugieren que el DRA séptico es de instauración precoz y que incrementa la mortalidad del cuadro séptico ya de por sí elevada. Además, ésta es mayor a medida que aumenta el grado de deterioro de la función renal y lo es tanto de forma precoz como tardía. Es llamativo que el patrón urinario muestra un perfil de hipoperfusión, lo que erróneamente puede dirigir al clínico a aumentar la intensidad de la resucitación con los consiguientes efectos secundarios. La CysCu presente en todos los pacientes independientemente de si tienen o no disfunción renal parece apoyar la existencia de algún grado de tubulopatía séptica desde un momento muy inicial de la agresión infecciosa.

### **3.- Resucitación y relación con el Daño Renal Agudo séptico**

La resucitación con fluidos en la fase temprana de la sepsis es de máxima importancia para optimizar la situación hemodinámica. Las guías de la Campaña para Sobrevivir a la Sepsis <sup>73</sup> recomiendan un primer bolo de cristaloides de 30 ml/kg de peso a aquellos enfermos con hipoperfusión tisular y sospecha de hipovolemia secundaria a la sepsis, con un nivel de evidencia 1C.

En la serie estudiada la resucitación con fluidos se realizó en exclusiva con cristaloides, recibiendo los pacientes un balance medio positivo de casi 2.800 ml. Al evaluar el éxito o fracaso de las medidas de resucitación, surgió el problema de la falta de un marcador ideal para monitorizar la restauración de la volemia en el shock <sup>179</sup>. En este trabajo se eligió para definir la resucitación exitosa el aclaramiento de lactato, dada la fuerte asociación de la hiperlactatemia con la hipoperfusión tisular y su documentada relación con la mortalidad en pacientes críticos <sup>176</sup>: un aclaramiento de lactato superior al 10% del valor inicial durante las primeras horas es un indicador sensible y específico de supervivencia en pacientes con SG/SS <sup>178</sup>.

En este estudio se definió como resucitación exitosa un aclaramiento de lactato superior al 10% entre las dos determinaciones analíticas realizadas en pacientes con hiperlactatemia al reclutamiento. Infrarresucitación o resucitación deficiente sería la incapacidad para aclarar lactato en cantidad superior al 10% tras las medidas de resucitación en pacientes con hiperlactatemia al ingreso. La gran variabilidad de tiempo transcurrido entre dichas determinaciones (entre 5 y 20 horas, dependiendo del momento del ingreso) hizo que eligiéramos el 10% de aclaramiento de lactato como valor medio, que de superarse pudiera indicar un mejor pronóstico en nuestros pacientes.

En la serie de pacientes estudiados 6 presentaron infrarresucitación, 28 resucitación exitosa y 12 no tenían hiperlactatemia al ingreso. Para simplificar

los cálculos comparamos los pacientes infrarresucitados frente a los que no sufrieron resucitación deficiente (resucitados con éxito y aquellos sin hiperlactatemia).

No existieron diferencias estadísticamente significativas en cuanto a los índices de gravedad al ingreso entre aquellos pacientes que recibieron una resucitación deficiente y los que no. Podemos concluir que, a priori, los pacientes infrarresucitados no estaban significativamente más graves.

En cuanto a las variables clínico-analíticas al reclutamiento, no hubo ninguna que se asociara de forma significativa a una resucitación deficiente. Llama la atención que el grupo de pacientes infrarresucitados mostró unos valores de función renal discretamente más elevados y por tanto más patológicos que el grupo de pacientes no infrarresucitados (Crp, Urea p, CysCp), si bien las diferencias no alcanzaron significación estadística. Estas diferencias se mantuvieron tras concluir la resucitación, alcanzando la diferencia en la Crp significación estadística: el grupo de infrarresucitados tenía mayor disfunción renal en las primeras fases de la enfermedad séptica.

Sorprende que tanto la diuresis como el balance positivo realizado en las primeras 24 horas no presentaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque hubo una tendencia, una vez completada la resucitación, a la oliguria y a precisar un balance más positivo en el grupo con resucitación deficiente. Esto se debe probablemente a un intento del clínico de normalizar la hiperlactatemia.

Tras completar la resucitación, los niveles elevados de proteinuria y albuminuria se asociaron de forma significativa a una resucitación deficiente, lo que debe traducir cierto grado de tubulopatía y/o glomerulopatía en los infrarresucitados. Esto es concordante con la mayor disfunción renal y por tanto oliguria y balance positivo que presentó este grupo en fases iniciales.

Pese a estos hallazgos no se evidenció asociación estadísticamente significativa entre el fracaso de la resucitación y el desarrollo de DRA. Se observó una tendencia a una mayor mortalidad en los pacientes infrarresucitados aunque no fue estadísticamente significativa.

Los índices urinarios muestran en ambos grupos, tanto pre como post-resucitación, un patrón de hipoperfusión renal. Los valores de CysCu no tienen valores estadísticamente diferentes en ambos grupos, pese a la mayor evidencia de tubulopatía en los infrarresucitados a las 24 horas.

En resumen, la infrarresucitación no se asocia al desarrollo de DRA en nuestros pacientes sépticos, si bien hay una asociación estadísticamente significativa entre la resucitación deficiente y una peor función renal en las fases precoces del cuadro séptico.

Hasta un pasado reciente se consideraba el DRA séptico una enfermedad de la macrocirculación, siendo la consecuencia de un bajo FSR que generaba una lesión por isquemia. El tratamiento tenía por objetivo aumentar la perfusión renal incrementando la volemia y el GC. En los últimos años ha habido un alud de evidencias tanto experimentales como clínicas que cuestionan esta idea, lo que ha generado un cambio de paradigma hacia una patogénesis del DRA inflamatoria mucho más compleja. En esta situación la generosa administración de volumen para optimizar la función renal es controvertida. También complica la situación la ausencia de un parámetro óptimo para monitorizar la resucitación: recientemente se ha demostrado que el mecanismo de hiperlactatemia en la sepsis es multifactorial, no siendo por tanto en exclusiva secundario a la hipoperfusión <sup>172</sup>.

El éxito de la resucitación precoz en los enfermos sépticos podría no estar tanto en relación con el aporte de fluidoterapia sino con un mejor manejo del shock y con el uso de parámetros que monitoricen mejor la volemia y el GC que el lactato.

#### **4.- Utilidad de la bioquímica y de los índices urinarios en el Daño Renal Agudo séptico**

Se trata de pruebas clásicas usadas para diferenciar entre DRA prerrenal o transitorio (funcional) y parenquimatoso. Tanto la  $EFNa^+$  como la  $EFUrea$  se basan en la premisa de que los túbulos normofuncinantes reabsorberán, en una situación de hipovolemia, gran cantidad de  $Na^+$  y urea, incrementando así la reabsorción de agua en un intento de mantener la volemia efectiva. En el caso de un DRA parenquimatoso secundario a NTA, la capacidad de reabsorción tubular se ve comprometida, por lo que las  $EFNa^+$  y  $EFurea$  son superiores al 1% y 50% respectivamente.

La serie de pacientes estudiada presentaba en el momento del reclutamiento una bioquímica e índices urinarios compatibles con un patrón prerrenal muy marcado. Tras completar una resucitación agresiva (2.800 ml positivos de media), el valor de los índices urinarios se incrementó aproximadamente al doble del inicial, aunque continuaban mostrando un patrón prerrenal o transitorio. El hecho de que en las fases iniciales de la sepsis exista una elevada reabsorción tubular de  $Na^+$  y Urea (y por tanto bajas  $EFNa^+$  y  $EFUrea$ ), lo que indicaría una función reabsortiva normal, contribuyó a la creencia de que el DRA séptico se generaba por una situación de isquemia renal. Sin embargo, cada vez hay más evidencia de la existencia de otros mecanismos que favorecen el estado de avidéz de  $Na^+$  en ausencia de isquemia renal como la activación del sistema renina-angiotensina <sup>194</sup>.

Evaluamos la evolución de los índices urinarios en función del éxito de la resucitación, con la idea de que una resucitación óptima y por ende una restauración de la volemia debería asociarse a un aumento de las excreciones fraccionales y del  $Na^+$  urinario. No se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos, aunque si se encontró una tendencia en el grupo de los infrarresucitados a presentar valores más elevados en las



excreciones fraccionales y el  $\text{Na}^+$  urinario. Estos hallazgos podrían tener su explicación en la mayor propensión de este grupo a la disfunción renal precoz (Crp y CysCp más elevadas, mayor proteinuria y albuminuria). Por tanto, según los datos recogidos, los índices urinarios no tendrían validez para monitorizar la resucitación volumétrica.

Se estudió la posible relación de estos índices con el desarrollo de DRA. En teoría, unos índices y un  $\text{Na}^+$  urinario bajo indicarían una función reabsortiva normal y por tanto integridad tubular, mientras que unas excreciones fraccionales altas (mayor del 1% en  $\text{Na}^+$  y del 50% en Urea) serían concordantes con lesión tubular. En la serie de pacientes estudiada con SG/SS no se evidenciaron diferencias estadísticamente significativas entre los valores de los índices urinarios de los pacientes que desarrollaron DRA y los que no, tanto en el momento del reclutamiento como una vez concluida la resucitación inicial. Los valores encontrados eran persistentemente compatibles con una situación prerrenal o hipovolémica. Sin embargo, esta situación de normofuncionamiento tubular se contrapone a la presencia de CysCu desde el principio en todos los enfermos sépticos, lo que indicaría disfunción tubular al menos proximal. Por otro lado, el  $\text{Na}^+$  urinario si discriminó a los pacientes que desarrollaron DRA de los que no lo hicieron una vez concluida la resucitación: en caso de presentar disfunción renal la concentración urinaria fue significativamente más baja. Estos hallazgos son contradictorios con el principio de la integridad tubular y capacidad reabsortiva intacta. Postulamos que una posible explicación sería la afectación parcheada propia del DRA séptico: la lesión inflamatoria es heterogénea, afectando a zonas concretas del parénquima manteniendo inicialmente normofuncionante el resto, con lo que en este caso la capacidad reabsortiva del  $\text{Na}^+$  podría estar intacta en las primeras fases del cuadro.

No se evidenció asociación significativa entre los índices urinarios al reclutamiento, su evolución tras la resucitación y la mortalidad.

Por tanto, según los resultados obtenidos, los índices urinarios no serían útiles en el diagnóstico precoz del DRA, ni en la monitorización de la resucitación ni discriminando a aquellos pacientes con una evolución más grave. Las bajas excreciones fraccionales de  $\text{Na}^+$  y urea podrían estar más en relación a un estado de avidez por el  $\text{Na}^+$  que por hipoperfusión renal.

Estos hallazgos son compatibles con los estudios publicados <sup>143,144,145,146</sup>. Vanmassenhove <sup>61</sup> postula que, dado que la  $\text{EFNa}^+$  y  $\text{EFUrea}$  son habitualmente muy bajas en la sepsis, era necesario definir unos nuevos puntos de corte que indicaran una máxima reabsorción tubular y por ende integridad tubular.

En resumen, la probable disfunción tubular que existe desde las fases tempranas de un DRA séptico no afecta a la capacidad reabsortiva del  $\text{Na}^+$  y de la Urea, que sugieren persistentemente un patrón de hipoperfusión renal como causante de la disfunción renal. Por tanto, los índices urinarios no deben usarse para guiar la resucitación.

## **5.- Microscopía urinaria en el Daño Renal Agudo séptico**

La microscopía óptica es la prueba más antigua y una de las más comúnmente usadas para evaluar la presencia, severidad y curso de las enfermedades del riñón y del tracto urinario. En la serie de pacientes estudiada, se solicitó un SO en el momento del reclutamiento y al concluir la resucitación. Estadificamos los hallazgos según el índice de gravedad de Perazella <sup>70</sup>, que clasifica en 3 categorías de severidad en función de los hallazgos de cilindros granulosos y células tubuloepiteliales. Este índice está validado en pacientes ingresados con DRA, en los que un índice igual o superior a 2 era altamente sugestivo de NTA <sup>70</sup>.

En el momento en que se reclutaron los pacientes, 21 (45,7%) tenían un índice de 1 (considerado normal), 13 (28,3%) un índice de 2 (hallazgos leves) y 11 pacientes (23,9%) un índice de 3 (hallazgos graves). Tras completar la resucitación la estadificación mantiene unos valores similares: 17 pacientes (37%) puntúan 1, 18 (39,1%) tienen un índice de 2 y 7 pacientes (15,2%) presentan un índice de 3.

Por tanto, en el momento del ingreso el 74% de los pacientes presentaban valores de afectación microscópica normales o leves, y tras completar la resucitación este valor subía al 76,1%. Estos datos son compatibles con un patrón de afectación prerrenal en caso de padecer DRA y muy poco sugestivos de NTA.

Estos hallazgos cuestionan la idea del DRA secundario a la hipoperfusión renal en la sepsis. En el modelo antiguo se consideraba a la isquemia renal la causa fundamental de lesión renal <sup>112,113</sup>, lo que debía generar afectación histopatológica compatible con NTA. Como hemos reseñado previamente, los estudios histopatológicos en pacientes con DRA séptico son escasos y no muestran NTA como principal hallazgo <sup>126,127,128</sup>. La realización de biopsias renales en pacientes sépticos es absolutamente excepcional dada la ausencia

de un tratamiento específico y las posibles complicaciones de la técnica. En cualquier caso, una baja puntuación en el índice de afectación microscópica tiene un alto valor predictivo negativo para NTA.

Se estudió la posible asociación de los hallazgos en la microscopía óptica y el desarrollo de DRA, evidenciándose que no hay relación estadísticamente significativa entre el valor del índice que mide la severidad de los hallazgos en el SO y el desarrollo posterior de DRA. Esta falta de asociación se mantiene tanto en el momento del reclutamiento como una vez concluida la resucitación inicial y no se modifica desglosando por severidad el DRA.

Hay datos contradictorios en la literatura acerca de la utilidad del estudio del SO en el DRA séptico. En una revisión sistemática de 2006 <sup>146</sup> solo 7 estudios describieron el SO en pacientes con disfunción renal séptica y la mayor parte lo catalogaron como normal. En otra revisión sistemática del DRA séptico experimental, llevada a cabo por Bagshaw y colaboradores <sup>195</sup>, solo encuentran un estudio donde se describe el SO. En éste, había una correlación positiva entre la dosis del inóculo de endotoxina y la presencia de cilindros hialinos y células tubulares. En un estudio más reciente <sup>148</sup> se comparó el papel del SO en dos cohortes de pacientes críticamente enfermos con daño renal de diferentes etiologías. Evidenciaron que los pacientes sépticos tenían claramente un mayor valor en el *score* del SO (mayor número de células tubuloepiteliales y cilindros) a igualdad de severidad en el DRA. Un mayor valor en el *score* del SO se asociaba de forma estadísticamente significativa con empeoramiento del DRA, necesidad de iniciar TCRR y muerte.

En resumen, en los pacientes estudiados, el estudio del SO no resultó útil para estratificar a los pacientes en función de si desarrollarán o no DRA y su gravedad. Dado que además la inmensa mayoría presentó un índice de afectación normal o leve, los hallazgos no son concordantes con afectación isquémica renal.

## **6.- Conceptos de Daño Renal Agudo prerrenal o transitorio y establecido en la sepsis**

El antiguo paradigma hemodinámico postulaba que en el DRA prerrenal la disfunción orgánica se iniciaba por una hipoperfusión renal, lo que generaba una situación de isquemia sin afectación estructural que era completamente reversible una vez normalizados los parámetros hemodinámicos o restaurada la volemia <sup>112,113</sup>. Si no se corregían las alteraciones y esta situación de hipoperfusión se mantenía en el tiempo se generaba un daño estructural (NTA). Este modelo ha sido muy cuestionado en los últimos años, existiendo gran cantidad de evidencia tanto clínica como experimental que lo contradice <sup>114,115,116,118,119,120,121,122,123,124</sup>. Aunque la reversibilidad de un DRA transitorio podría implicar integridad estructural, hay poca evidencia científica que lo corrobore: la única forma de diagnosticar lesión tubular de forma fehaciente sería con la realización de una biopsia renal, lo que no sería justificable en esta situación.

En la serie de pacientes sépticos estudiada hay varios datos que van en contra del paradigma hemodinámico del DRA séptico:

Desde el momento del reclutamiento se detectaron valores patológicos de proteinuria, albuminuria y CysCu, lo que traduce un cierto grado de glomerulopatía y tubulopatía no detectadas por parámetros habituales de función renal.

Las excreciones fraccionales tanto de Na<sup>+</sup> como de Urea, fueron persistentemente compatibles con un patrón prerrenal o transitorio, independientemente del éxito de la resucitación volumétrica y del desarrollo de DRA. Parece que estos valores están más en relación a una situación de avidez de Na<sup>+</sup> propia de la sepsis que a una hipoperfusión renal.

Los pacientes desarrollaron DRA independientemente del éxito de la resucitación. El DRA prerrenal o transitorio es por definición reversible una vez

normalizada la volemia, lo que en el caso de la serie estudiada no parecía tener ninguna influencia en el desarrollo de DRA.

Finalmente, los hallazgos en la microscopía óptica de aquellos pacientes que desarrollaron DRA (tanto transitorio como establecido) no fueron concordantes con NTA. La NTA es la forma más habitual en la que se manifiesta la lesión renal isquémica, teniendo una traducción característica en el SO. El índice de Perazella tiene un alto valor predictivo positivo para detectar NTA, pero los hallazgos en la orina de los pacientes fueron muy poco sugestivos de este cuadro.

Todo ello nos hace cuestionarnos el paradigma hemodinámico en la patogénesis del DRA y adherirnos a las recientes teorías que postulan una causa inflamatoria mucho más compleja. Los datos obtenidos apoyan la idea de que el DRA séptico es un proceso continuo, que ocurre desde un momento muy precoz tras la agresión infecciosa y no sólo dependiente de la situación hemodinámica. Nuestros datos descartarían la existencia de una fase prerrenal inicial y una fase establecida posterior.

## **7.- Hipótesis etiopatogénicas del Daño Renal Agudo séptico**

La carencia de una explicación fisiopatológica sólida del DRA séptico hasta hace muy poco tiempo se debe en parte a la falta de conclusiones histopatológicas y a la carencia de un verdadero patrón oro en el diagnóstico del DRA. Los estudios histopatológicos en la sepsis son escasos, de pequeño tamaño muestral y habitualmente realizados *postmortem* en pacientes que fallecen en SDMO, lo que les resta validez <sup>126,127,128</sup>. Los estudios anatomopatológicos son éticamente injustificables en el DRA excepto en algunas circunstancias muy concretas. Pese a todo, los datos obtenidos sugieren que la NTA es poco frecuente, habiendo una gran variabilidad en los hallazgos: desde la completa normalidad a la NTA severa, siendo lo más habitual la presencia de lesión tubular heterogénea con vacuolización apical <sup>128,130</sup>.

En la actualidad el DRA séptico se interpreta como un estado inmunológico más que la consecuencia de una situación hemodinámica determinada. La presencia de tres alteraciones propias de la histopatología de la sepsis (inflamación, microangiopatía y respuesta adaptativa a la lesión) observadas tanto en animales como en humanos, independientemente del estadio, la severidad y el órgano afectado, conforman la base de la teoría unificadora recientemente propuesta <sup>130</sup>.

La lesión séptica en el riñón se caracterizaría por áreas parcheadas de hipoperfusión e hipoxia, con intensa infiltración leucocitaria y microangiopatía, así como ausencia de necrosis o apoptosis <sup>126,127,128,130,132,133</sup>.

En la serie estudiada los pacientes que desarrollaron DRA tenían unos índices urinarios marcadamente compatibles con un patrón prerrenal o funcional (aunque no significativamente distintos de los que no desarrollaron DRA). Esto indicaría una capacidad reabsortiva al menos parcialmente íntegra. Sin embargo, ya desde un primer momento se evidencia la presencia patológica de proteínas en orina (que es significativamente mayor tras concluir la resucitación

en los pacientes que desarrollarán DRA) lo que traduce cierto grado de tubulopatía. Podemos conciliar estos dos hallazgos adoptando un modelo de lesión renal heterogéneo, donde conviven zonas de lesión tubular con zonas indemnes que permiten mantener, al menos inicialmente en el cuadro séptico, una capacidad reabsortiva de  $\text{Na}^+$  y urea intacta.

En cuanto a los hallazgos en el SO, no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre aquellos que desarrollaron DRA y los que no. Incluso al desglosar el DRA en función de su severidad continuaba sin haber diferencias entre aquellos sin disfunción renal y los que padecieron DRA establecido, siendo la mayoría sedimentos normales o con pocas alteraciones. Estos resultados están en contra de la presencia de una NTA relevante en el seno de un DRA séptico, apoyando una posible fisiopatología inflamatoria.

Se postula que en la sepsis, al igual que coexisten afectación pulmonar (SDRA), coagulopatía, trombopenia, alteraciones hemodinámicas y alteraciones del sistema nervioso central, habría una lesión renal desde el primer momento que no es cuantificable por los métodos habituales. La resucitación hemodinámica no sería el único parámetro a controlar para evitar la progresión a DRA, el cual una vez establecido condiciona de forma significativa la supervivencia del enfermo séptico. Los mecanismos inmunológico-inflamatorios, más que la situación hemodinámica, son probablemente los causantes del cuadro.



## **8.- Limitaciones del estudio**

Se trata de un trabajo monocéntrico y observacional sin grupo control. Existe una gran dificultad en reclutar pacientes sépticos que ingresan en UCI sin alteraciones severas de la función renal, lo que ha condicionado un tamaño muestral reducido.

Pueden coexistir múltiples factores (nefrotóxicos, VM, desnutrición) y comorbilidades asociadas además de la sepsis, que pudieron contribuir a deteriorar la función renal de los pacientes estudiados.

Quizá la limitación más importante y como se ha mencionado anteriormente sea la asunción de la Crp como marcador “patrón oro” de FG en pacientes sépticos. Se trata de una variable de elevación tardía en el DRA y que no refleja fielmente el grado de disfunción renal.

## **CONCLUSIONES**



**Objetivo principal**

Los parámetros analíticos y clínicos de uso común en el diagnóstico y estratificación del Daño Renal Agudo son de escasa utilidad para predecir el desarrollo de la disfunción renal séptica y para estratificar su gravedad.

**Objetivos secundarios**

- 1.- La excreción urinaria de sodio, las excreciones fraccionales de sodio, Urea y Cistatina C y la microscopía urinaria muestran un patrón de hipoperfusión renal funcional en el Daño Renal Agudo séptico independientemente de la gravedad o el grado de disfunción renal, lo que las invalida para guiar el tratamiento de resucitación en la sepsis.
- 2.- No hay relación entre el éxito o el fracaso de la resucitación en los pacientes sépticos y el desarrollo posterior de Daño Renal Agudo.
- 3.- La Cistatina C se eleva de forma precoz en el Daño Renal Agudo séptico con una buena sensibilidad en el momento del reclutamiento. Sin embargo, no se asocia con la mortalidad.



## **RESUMEN/ABSTRACT**



## **Introducción**

El Daño Renal Agudo (DRA) es un problema sanitario de primer orden por su elevada frecuencia en el medio hospitalario, su gravedad y los enormes costes sanitarios que genera.

La ausencia, durante un período prolongado de tiempo, de un sistema estandarizado y exacto para la identificación y clasificación del DRA ha sido un gran obstáculo para la investigación clínica en este campo. En los últimos años se han desarrollado diferentes clasificaciones de DRA en un intento de homogenizar los conocimientos. Las más utilizadas son: RIFLE, AKIN y KDIGO.

Los biomarcadores actualmente en uso (creatinina, urea) no son sensibles ni específicos para la detección precoz del DRA, lo que limita las opciones terapéuticas y puede comprometer el pronóstico. Pese a que en los últimos años se han estudiado una gran cantidad de nuevos biomarcadores, ninguno ha demostrado una sensibilidad y especificidad suficiente para detectar por si solos de forma eficiente y fidedigna el DRA en fase temprana.

El DRA afecta aproximadamente al 35% de los pacientes ingresados en UCI de países desarrollados. La sepsis en sus diferentes formas es la causa más importante de DRA en los pacientes críticos, ocasionando aproximadamente el 50% de los casos. El DRA séptico determina de forma dramática el pronóstico, con una mortalidad asociada de entre el 50 y el 70%.

Tradicionalmente se ha interpretado que la hipoperfusión secundaria al shock es la causa patogénica fundamental del DRA séptico. Por ello es una práctica clínica habitual determinar índices urinarios (Excreción fraccional de Sodio y de Urea) y analizar microscópicamente la orina para clasificar el DRA como prerrenal (funcional) y aumentar la intensidad de la resucitación, o bien como parenquimatoso (establecido).



Recientes descubrimientos y el cada vez mayor conocimiento de la fisiopatología de la sepsis cuestionan el paradigma hemodinámico como causa esencial del DRA séptico: hay evidencia clínica y experimental de que el flujo sanguíneo renal no está comprometido en la fase inicial del DRA séptico, lo que junto con la llamativa ausencia de Necrosis Tubular Aguda (NTA) en las muestras histopatológicas apoya la existencia de otro mecanismo patogénico distinto a la hipoperfusión.

Se han postulado recientemente nuevas teorías patogénicas que explican la génesis del DRA en la sepsis. Estas suponen un cambio de paradigma desde uno hemodinámico hacia otro inflamatorio, que se sustenta en la presencia de inflamación, microangiopatía y respuesta bioenergética adaptativa a la lesión. En estos nuevos modelos existe lesión renal desde el primer momento de la agresión infecciosa aunque no se pueda detectar por los métodos clínicos y analíticos convencionales.

El valor de la bioquímica urinaria y sus índices derivados, así como la microscopía urinaria y los nuevos biomarcadores están discutidos en la literatura científica en cuanto a su capacidad para el diagnóstico precoz, estratificación y capacidad predictiva en el DRA séptico.

Este trabajo se realiza ante la hipótesis de que el DRA séptico obedece a una etiología distinta al paradigma hemodinámico tradicional de la NTA para cuestionar los datos clínicos y analíticos con los que tradicionalmente se evalúa.

### **Hipótesis y objetivos**

#### **Hipótesis**

El Daño Renal Agudo de etiología séptica es una entidad distinta e independiente del resto de las disfunciones renales agudas, con unas características clínicas, analíticas y evolutivas propias que invalidan la utilización

de los parámetros clínicos y analíticos de uso común para su diagnóstico y estratificación precoz.

### **Objetivo principal**

Establecer la aportación de los parámetros clínicos y analíticos de uso común en el diagnóstico precoz y la estratificación del Daño Renal Agudo de etiología séptica.

### **Objetivos secundarios**

Determinar la asociación de los parámetros clínico-analíticos habituales con la gravedad.

Establecer la relación entre la resucitación del cuadro séptico y el desarrollo de Daño Renal Agudo.

Establecer la aportación de la Cistatina C plasmática al diagnóstico precoz del Daño Renal Agudo séptico.

### **Material y métodos**

Se estudió una serie prospectiva de pacientes ingresados en UCI en situación de sepsis grave (SG) o shock séptico (SS) sin DRA grave (catalogado como RIFLE-F) en el momento de la inclusión. Se realizó un seguimiento clínico y analítico durante las primeras 24 horas de ingreso en UCI coincidiendo con la fase de resucitación y un posterior seguimiento clínico hasta el alta hospitalaria.

El estudio se llevó a cabo en la UCI polivalente del Hospital Clínico San Carlos de Madrid.

Criterios de inclusión: pacientes que ingresaron en UCI por SG/SS de menos de 24 horas de evolución o que la desarrollaron durante su estancia en UCI tras ingresar por otro motivo, sin presentar en el momento del reclutamiento DRA grave (RIFLE-F).

Criterios de exclusión: menores de 18 años, pacientes con DRA establecido al ingreso o que lo hayan desarrollado en los 3 meses previos, trasplantados renales y mujeres embarazadas.

Consideraciones éticas: este trabajo cuenta con la aprobación del Comité de Ética del Hospital Clínico San Carlos (CEIC). Siguiendo sus recomendaciones de solicitó al paciente a incluir en el trabajo o a sus familiares la firma de un consentimiento informado.

Obtención de datos: se realizó un seguimiento analítico plasmático y urinario al ingreso y tras completar resucitación inicial. El seguimiento clínico se prolongó hasta el alta hospitalaria. En caso de desarrollo de DRA se asignó un nivel RIFLE según la Creatinina plasmática (Crp).

Se recogieron datos epidemiológicos, clínicos y pruebas complementarias así como otras incidencias relevantes. Se determinaron los valores de las escalas SOFA, SAPS III y APACHE II usando los peores valores en las primeras 24 horas de estancia.

Variables analizadas: las variables dicotómicas de “presencia/ausencia” se codificaron como 0=No y 1=Sí. Las variables cualitativas de varias categorías en orden ascendente a partir del 1. Las variables cuantitativas en su valor numérico.

Las variables cualitativas se presentan con su distribución de frecuencias. Las variables cuantitativas se resumen en su media y su desviación estándar o mediana y rango intercuartílico (percentil 25 – percentil 75) en caso de no presentar una distribución normal.

Análisis estadístico: realizado en la Unidad de Investigación del Departamento de Medicina Preventiva del HCSC.

Se determinó la asociación entre las variables cuantitativas mediante correlación lineal de Pearson en caso de distribuciones normales o de Spearman en caso contrario.

La asociación entre las variables independientes cualitativas y cada una de las variables dependientes consideradas se evaluó con el test de  $X^2$  o con la prueba exacta de Fischer en el caso de que más de un 25% de los esperados sean menores de 5. Para variables independientes cuantitativas con distribución normal se usó el test de T de Student. En caso de no seguir una distribución normal se usó el test de U Mann Whitney.

Mediante una curva COR se determinó el punto de corte de CysCp en el día 1 (reclutamiento) que con más alta especificidad y sensibilidad predecía la evolución a DRA. Se calcularon los valores predictivos y los cocientes de probabilidad para dicho punto de corte.

Se realizaron curvas de supervivencia de Kaplan- Meier y se compararon con el test de log-rank de Mantel - Haenszel.

## **Resultados**

Se trata de una serie prospectiva de 46 enfermos (28 varones y 18 mujeres) en situación de SS/SG. La mayor parte ingresó con carácter urgente y con unos índices de gravedad elevados, lo que condicionó una alta mortalidad. Los focos identificados de infección más frecuentes fueron el intraabdominal y el respiratorio.

Pese a que la Crp en el momento del reclutamiento fue de media normal, los valores de CysCp ya eran patológicos. Los índices urinarios fueron compatibles con un patrón de hipoperfusión renal, tanto en el momento del ingreso como tras la resucitación volumétrica. Desde el primer momento se evidenciaron niveles patológicos de proteinuria, albuminuria y cistatinuria. La evaluación del sedimento de orina mostró valores de afectación mayoritariamente normales o

leves, tanto en el reclutamiento como tras la resucitación, siendo poco compatible con NTA.

Un total de 27 pacientes (58,7%) desarrolló a lo largo del ingreso algún grado de DRA, siendo la mayoría (70%) transitorios. Los pacientes que desarrollaron DRA tenían unos índices de gravedad al ingreso superiores a los que no lo desarrollaron. Respecto a las variables clínico-analíticas en la primera determinación asociadas al desarrollo posterior de DRA, solo los niveles elevados de CysCp y urea plasmática y una resucitación más agresiva tuvieron significación estadística. Una vez completada la resucitación solo se asoció al desarrollo de DRA los niveles elevados de CysCp, Urea y proteinuria.

En cuanto al sedimento de orina, no hubo asociación entre el valor del índice que mide la severidad de los hallazgos microscópicos y el desarrollo de DRA.

Respecto a la resucitación, no hubo variables clínico-analíticas durante las primeras horas que discriminaran los que tuvieron una resucitación deficiente. Tras concluir la fase de resucitación, la Crp, los niveles de proteinuria y albuminuria y el balance hídrico fueron significativamente más elevados en los infrarresucitados. Los índices urinarios mostraron en ambos grupos, tanto pre como post-resucitación un patrón de hipoperfusión renal. No hubo diferencias en ambos grupos en cuanto al desarrollo de DRA y la mortalidad.

El desarrollo de DRA de cualquier grado en la escala RIFLE se asoció de forma significativa con la mortalidad, tanto de forma precoz en UCI como durante su estancia hospitalaria. Además a mayor grado de severidad (DRA persistente o mayor puntuación en la escala RIFLE) se incrementó también la mortalidad. Respecto a los valores clínico analíticos, solo un aclaramiento de creatinina bajo en la segunda determinación se asoció significativamente a la mortalidad.

## **Discusión**

Los datos recogidos sugieren que el DRA séptico es un cuadro de instauración precoz, que incrementa considerablemente la mortalidad de la sepsis. Además ésta es mayor a medida que aumenta el grado de deterioro de la función renal. Los índices urinarios muestran, independientemente del desarrollo de DRA, un perfil de hipoperfusión renal, lo que invita, quizás erróneamente, a mantener una resucitación agresiva.

Los niveles elevados de CysCp se asociaron significativamente con el desarrollo de DRA desde el primer momento, lo que es concordante con la precocidad atribuida a esta proteína sobre la Crp.

La detección mantenida de cistatinuria, independientemente de si padecen DRA, apoya la existencia de algún grado de tubulopatía séptica desde el primer momento de la agresión infecciosa.

El éxito o no de la resucitación volumétrica no se asocia en la serie estudiada al desarrollo de DRA, si bien los infrarresucitados tienen tendencia al incremento de la mortalidad. En una situación de DRA principalmente secundario a alteraciones inflamatorias/inmunológicas, el aporte agresivo de fluidos podría no ser apropiado. El éxito de la resucitación en sépticos podría estar más en relación con un mejor manejo del shock y con el uso de parámetros que monitoricen mejor la volemia y el gasto cardíaco, que con el aporte de sueroterapia.

La bioquímica urinaria y los índices que de ella se derivan, resultaron persistentemente compatibles con un patrón de hipoperfusión renal independientemente del desarrollo de DRA y del éxito o no de la resucitación. Estos hallazgos parecen más en relación con una situación de avidez por el sodio que por verdadera isquemia.

Los valores compatibles con una situación prerrenal en los índices urinarios indican una capacidad reabsortiva de sodio y urea indemne, lo que se contrapone a la presencia de cistatinuria desde un primer momento (indicativo de tubulopatía). Postulamos que una posible explicación sería la lesión heterogénea y parcheada propia del síndrome séptico, lesionando determinadas áreas parenquimatosas y manteniendo normofuncionantes el resto.

El sedimento de orina no resultó útil en la serie estudiada para discriminar a los pacientes en función del desarrollo de DRA y su gravedad. Dado que además la inmensa mayoría presentó un índice de afectación normal o leve, los hallazgos no son concordantes con isquemia renal.

Los datos obtenidos en la serie estudiada nos hacen adherirnos a un cambio de paradigma en la explicación fisiopatológica del DRA séptico, desde un modelo hemodinámico puro a uno inmunológico-inflamatorio. Sustentamos esta afirmación en la presencia de cistatinuria desde el primer momento de la sepsis, unos índices urinarios persistentemente prerrenales independientemente de la resucitación, el desarrollo de DRA de forma independiente de la resucitación y la ausencia de hallazgos concordantes con NTA en el sedimento de orina. Los datos obtenidos apoyan la idea de que el DRA séptico es un proceso continuo, que ocurre desde un momento muy precoz tras la agresión infecciosa y no sólo dependiente de la situación hemodinámica. Nuestros datos descartarían la existencia de una fase prerrenal inicial y una fase establecida posterior.

## **Conclusiones**

### **Objetivo principal**

Los parámetros analíticos y clínicos de uso común en el diagnóstico y estratificación del Daño Renal Agudo son de escasa utilidad para predecir el desarrollo de disfunción renal séptica y para estratificar su gravedad.

**Objetivos secundarios**

- 1.- La excreción urinaria de sodio, las excreciones fraccionales de sodio, Urea y Cistatina C y la microscopía urinaria muestran un patrón de hipoperfusión renal funcional en el Daño Renal Agudo séptico independientemente de la gravedad o el grado de disfunción renal, lo que las invalida para guiar el tratamiento de resucitación en la sepsis.
- 2.- No hay relación entre el éxito o el fracaso de la resucitación en los pacientes sépticos y el desarrollo posterior de Daño Renal Agudo.
- 3.- La Cistatina C plasmática se eleva de forma precoz en el Daño Renal Agudo séptico con una buena sensibilidad en el momento del reclutamiento. Sin embargo, no se asocia con la mortalidad.



**Introduction**

Acute kidney injury (AKI) is a major sanitary problem due to its high frequency in the hospital environment, its severity and the massive costs it generates in health systems worldwide.

The long-time absence of an accurate and standardized system to identify and classify AKI has been an enormous obstacle for clinical research in this field. In an attempt to homogenize the concepts, different classifications of AKI have been developed and among the most commonly used are RIFLE, AKIN and KDIGO.

Current biomarkers in use (creatinine, urea) are not enough sensitive nor specific for early detection of AKI, and this results in limited therapeutic options that can lead to a compromised prognosis. Although in recent years a significant amount of new biomarkers have been studied, none of them has proven to be sensitive and specific enough to detect early stage AKI in an efficient and accurate fashion.

AKI affects approximately 35% of ICU-admitted patients in developed countries. The most important cause of AKI in critical patients is sepsis, accounting for roughly 50% of the cases. Thus, septic AKI dramatically determines the prognosis with a mortality rate that varies between 50 and 70%.

Secondary hypoperfusion after shock has been classically pointed out as the the main pathogenic cause of septic AKI. Because of this it is common to calculate urinary indexes (fractional sodium and urea excretion) and to analyze urine under the microscope in order to classify AKI as pre-renal (functional) and therefore increase the intensity of resuscitation, or parenchymal (established).

Recent findings and increasing body of knowledge on sepsis physyopathology question the hemodynamic paradigm as the main cause of septic AKI, as there

are clinical and experimental evidences suggesting that renal blood flow is not compromised in early-stage septic AKI, which together with the remarkable absence of Acute Tubular Necrosis (ATN) in histopathology specimens supports the existence of distinct pathogenic mechanism different from hypoperfusion.

In this way, new theories on pathogenesis have been postulated in an attempt to explain the genesis of AKI in the context of sepsis. These entail a change of paradigm: from hemodynamic to inflammatory, supported by the presence of inflammation, microangiopathy and adaptive bioenergetic response to injury. In these models there exists kidney injury since the beginning of the infection even if it is not detectable using conventional methods.

The urinary biochemistry values together with its derived indexes as well as urinary microscopy and new biomarkers have been broadly discussed in the literature with regard to early diagnosis, stratification and prediction ability of septic AKI.

This thesis is developed with the hypothesis that septic AKI is governed by a different ethiology from the NTA's traditional hemodynamic paradigm that is used to assess clinical and analytical data.

### **Hypothesis and aims**

#### **Hypothesis**

Acute kidney injury with septic ethiology is a distinct entity and it stands independent from the rest of acute kidney disfunctions because it comprises clinical, analytical and evolutive features that override the use of standard parameters for early diagnosis and stratification.

#### **Main aim**

To establish the contribution of standard clinical and analytical parameters to the early diagnosis and stratification of septic AKI.

### **Specific aims**

To define the association between standard clinical-analytical values and disease severity.

To understand the link between resuscitation after sepsis and the development of AKI.

To determine the input of plasmatic Cystatin C to early diagnosis of septic acute kidney injury.

### **Materials and methods**

The study includes a prospective series of patients admitted to the ICU with severe sepsis (SS) or septic shock (SSh) without severe AKI (classified as RIFLE-F). A clinical and analytical follow-up was conducted during the 24 hours post-admission in the ICU, which coincide with the resuscitation stage, and further clinical follow-up until the patient was discharged.

This study was carried out in the general ICU room of Hospital Clinico San Carlos in Madrid.

Inclusion criteria: patients admitted to ICU with SS/SSh with an evolution time less than 24h or patients that developed the condition during a stay in the ICU for another reason and did not present severe AKI at recruitment.

Exclusion criteria: patients less than 18 years old, patients with established AKI at admission or in the previous 3 months, patients with a kidney transplant and pregnant women.

Ethical considerations: this study was approved by the Ethics Committee of Hospital Clinico San Carlos (CEIC). An informed consent form from every patient was obtained and filed.

Data collection: analytical follow-up of plasma and urine was performed after admission and initial resuscitation. Clinical follow-up was extended until

patient's discharge. In the event of DRA development, a RIFLE level according to plasmatic creatinine (pCr) was assigned.

Epidemiological and clinical data, complementary tests and other relevant information was recorded. Values for SOFA, SAPS III and APACHE II scales were determined by using the worst value during the 24 hours following admission.

Analyzed variables: dicotomic variables were coded as 0=absence and 1=presence. Qualitative variables are sorted in increasing order starting from 1. Quantitative variables are shown with a number value.

Qualitative variables include their frequency distribution. Quantitative variables are given as the mean and standard deviation or median and interquartile range in case of too much dispersion.

Statistical analysis: these analyses were performed by the Research Unit of the Department of Preventive Medicine in HCSC.

The association between quantitative variables was determined by Pearson linear correlation in case of normal distributions. Otherwise Spearman correlation was calculated.

Independent qualitative variables and all dependent variables were analyzed with the  $X^2$  test. In case of more than 25% of the expected values being under 5 a Fisher's exact test was used. For quantitative independent variables with normal distribution a Student t test was used. Otherwise the Mann-Whitney test was used.

A ROC curve was used to determine the concentration of plamatic Cystain C (pCysC) at recruitment that better predicted the evolution to AKI. Predictive values and odds ratio was calculated for that cut-off point.

## Abstract

Kaplan-Meier survival curves were compared by using Mantel-Haenzsel log Rank test.

## **Results**

This study comprises a prospective series of 46 patients (18 females and 28 males). The majority of the cases were admitted urgently because of high severity, and therefore this conditioned for a high mortality. The most significant areas of infection were found to be the intrabdominal cavity and the respiratory tract.

Despite the values for pCr at the recruiting phase being normal, the values for pCysC were already pathological. Urinary indexes were compatible with a pattern of renal hypoperfusion both at the time of admission and after volumetric resuscitation. Pathological levels of proteinuria, albuminuria and cistatinuria were clearly detected from the beginning. Urine sediment values were shown to be both normal at pre- and post-resuscitation stages.

A total of 27 (58,7%) patients developed different grades of AKI during the hospital admission period, being most of them (70%) transient. With regards the clinical-analytical

Patients that developed AKI had higher severity indexes than those of the unaffected population. Only elevated levels of pCysC and urea and enhanced resuscitation showed statistical significance in the context of evolution to AKI. Once resuscitation was completed, only plasmatic pCysC, urea and proteinuria could be linked to the development of AKI.

Regarding urinary sedimentation no association was found for the index that grades the microscopic findings and the development of AKI.

No clinical-analytical variables were found to be different in the early stages of resuscitation. Once resuscitation was accomplished pCr, proteinuria, microalbuminuria and hydrirc balance were significantly increased in the under-

resuscitated patient group. Urinary indexes displayed a pattern of renal hypoperfusion in both cases, but no association was found regarding development of AKI and mortality.

The development of AKI as measured with the RIFLE scale was found to have an effect on both ICU and in-stay mortality. Furthermore, the highest grade of the RIFLE scale was also found to be linked to a higher mortality. Finally, only a low level of creatinine clearance in a second test was found to have an effect on mortality.

## **Discussion**

Collected data suggest that septic AKI constitutes an early clinical manifestation that significantly increases the chances of a fatal outcome. Also, it shows that this is dependent on renal function decay. Urinary indexes show a pattern of hypoperfusion regardless of the development of AKI, which might mistakenly lead to a more aggressive resuscitation.

The sustained detection of CystatinC in urine regardless of the development of AKI supports the idea that there is a septic tubulopathy in the early stages of infection.

The success of volumetric resuscitation was not found to be dependent on the development of AKI, although there was a trend to increase mortality in under-resuscitated patients. In the case of AKI secondary to inflammatory/immunological alteration, the increased administration of fluids could have a negative effect. Thus, resuscitation could be successful by better managing the shock and by using parameters that measure volume and cardiac output.

Urine biochemistry and related indexes were consistently compatible with a pattern of renal hypoperfusion, independent of AKI development and the

success of resuscitation. These findings could be linked to sodium avidity rather than to ischemic processes.

Urinary indexes showing values that are compatible with a pre-renal scenario lead to an intact ability of sodium and urea resorption, and this is not in agreement with the presence of Cystatin C in urine (that is indicative of a tubulopathy). We propose a possible explanation that the lesion provoked by the septic syndrome could be affecting specific areas of the parenchyma but still being functional elsewhere.

Data obtained in this study compels us to shift the paradigm of septic AKI from a physiopathological standpoint: from a pure hemodynamic model towards one based on immunology and inflammation. This statement is supported by the presence of CysC in urine in early stages of sepsis, the values of urinary indexes prior and independent of resuscitation, the development of AKI regardless of resuscitation and the absence of data that point to acute tubular necrosis in urine sediment. These data support the idea that septic AKI is a dynamic process that takes places in early stages after infection and that is not dependent on hemodynamic status. These data rule out the existence of a prerenal and a established stage.

## **Conclusions**

### **Main aim**

Common analytical and clinical parameters used for the diagnosis and stratification of acute kidney injury have been shown to be poor predictors of renal septic dysfunction and stratify its severity.

### **Specific aims**

1.- Fractional excretion of sodium, urea and Cystatin C together with microscopic findings display a pattern of renal hypoperfusion in septic AKI

independent of the grade and severity, rendering then invalid to guide the resuscitation process.

2.- No association has been found between the outcome of resuscitation in septic patients and further development of acute kidney injury.

3.- Cystatin C is found to be increased in early stages of acute kidney injury and showed significant sensitivity although it was not linked to mortality.





## **BIBLIOGRAFÍA**



1. Kellum JA, Levin N, Bouman C, Lameire N. Developing a consensus classification system for acute renal failure. *Curr Opin Crit Care* 2002;8(6):509-514.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12454534>.
2. Chertow GM, Burdick E, Honour M, Bonventre J V, Bates DW. Acute kidney injury, mortality, length of stay, and costs in hospitalized patients. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(11):3365-3370. doi:10.1681/ASN.2004090740.
3. Silvester W, Bellomo R, Cole L. Epidemiology, management, and outcome of severe acute renal failure of critical illness in Australia. *Crit Care Med* 2001;29(10):1910-1915.  
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11588450>. Accessed December 28, 2016.
4. Vincent JL, Abraham E, Kochanek P, Moore F, Fink M. *Textbook of Critical Care*. 7 ed. Philadelphia: Elsevier; 2011.
5. Bellomo R, Ronco C, Kellum JA, Mehta RL, Palevsky P, Acute Dialysis Quality Initiative workgroup. Acute renal failure - definition, outcome measures, animal models, fluid therapy and information technology needs: the Second International Consensus Conference of the Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) Group. *Crit Care* 2004;8(4):R204. doi:10.1186/cc2872.
6. Bagshaw SM, George C, Dinu I, Bellomo R. A multi-centre evaluation of the RIFLE criteria for early acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2007;23(4):1203-1210. doi:10.1093/ndt/gfm744.
7. Uchino S, Bellomo R, Goldsmith D, Bates S, Ronco C. An assessment of the RIFLE criteria for acute renal failure in hospitalized patients\*. *Crit Care Med* 2006;34(7):1913-1917. doi:10.1097/01.CCM.0000224227.70642.4F.
8. Lassnigg A, Schmidlin D, Mouhieddine M, et al. Minimal changes of serum creatinine predict prognosis in patients after cardiothoracic surgery: a prospective cohort study. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(6):1597-1605.
9. Hoste EAJ, Clermont G, Kersten A, et al. RIFLE criteria for acute kidney injury are associated with hospital mortality in critically ill patients: a cohort analysis. *Crit Care* 2006;10(3):R73. doi:10.1186/cc4915.
10. Manjunath G, Sarnak MJ, Levey AS. Prediction equations to estimate glomerular filtration rate: an update. *Curr Opin Nephrol Hypertens* 2001;10(6):785-792.

## Bibliografia

11. Bagshaw SM, Uchino S, Cruz D, et al. A comparison of observed versus estimated baseline creatinine for determination of RIFLE class in patients with acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24(9):2739-2744. doi:10.1093/ndt/gfp159.
12. Ostermann M, Chang RWS. Acute kidney injury in the intensive care unit according to RIFLE\*. *Crit Care Med* 2007;35(8):1837-1843. doi:10.1097/01.CCM.0000277041.13090.0A.
13. O'Riordan A, Wong V, McQuillan R, et al. Acute renal disease, as defined by the RIFLE criteria, post-liver transplantation. *Am J Transplant* 2007;7(1):168-176. doi:10.1111/j.1600-6143.2006.01602.x.
14. Waikar SS, Bonventre J V. Creatinine Kinetics and the Definition of Acute Kidney Injury. *J Am Soc Nephrol* 2009;20(3):672-679. doi:10.1681/ASN.2008070669.
15. Hoste EA, Kellum JA. Acute kidney injury: epidemiology and diagnostic criteria. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(6):531-537. doi:10.1097/MCC.0b013e3280102af7.
16. Mehta RL, Kellum JA, Shah S V, et al. Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007;11(2):R31. doi:10.1186/cc5713.
17. Levy MM, Macias WL, Vincent J-L, et al. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med* 2005;33(10):2194-2201.
18. Lopes JA, Fernandes P, Jorge S, et al. Acute kidney injury in intensive care unit patients: a comparison between the RIFLE and the Acute Kidney Injury Network classifications. *Crit Care* 2008;12(4):R110. doi:10.1186/cc6997.
19. Bagshaw SM, George C, Bellomo R, ANZICS Database Management Committee. A comparison of the RIFLE and AKIN criteria for acute kidney injury in critically ill patients. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23(5):1569-1574. doi:10.1093/ndt/gfn009.
20. Ostermann M, Chang RWS. Challenges of defining acute kidney injury. *QJM* 2011;104(3):237-243. doi:10.1093/qjmed/hcq185.
21. Joannidis M, Metnitz B, Bauer P, et al. Acute kidney injury in critically ill patients classified by AKIN versus RIFLE using the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009;35(10):1692-1702. doi:10.1007/s00134-009-1530-4.

22. Khwaja A. KDIGO Clinical Practice Guidelines for Acute Kidney Injury. *Nephron Clin Pract.* 2012;120:179-184. doi:10.1159/000339789.
23. Pickering JW, Endre ZH. GFR shot by RIFLE: errors in staging acute kidney injury. *Lancet* 2009;373(9672):1318-1319. doi:10.1016/S0140-6736(09)60751-0.
24. Liaño F, Pascual J. Epidemiology of acute renal failure: a prospective, multicenter, community-based study. Madrid Acute Renal Failure Study Group. *Kidney Int* 1996;50(3):811-818.
25. Ali T, Khan I, Simpson W, et al. Incidence and outcomes in acute kidney injury: a comprehensive population-based study. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(4):1292-1298. doi:10.1681/ASN.2006070756.
26. Xue JL, Daniels F, Star RA, et al. Incidence and Mortality of Acute Renal Failure in Medicare Beneficiaries, 1992 to 2001. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):1135-1142. doi:10.1681/ASN.2005060668.
27. Waikar SS, Curhan GC, Wald R, et al. Declining Mortality in Patients with Acute Renal Failure, 1988 to 2002. *J Am Soc Nephrol* 2006;17(4):1143-1150. doi:10.1681/ASN.2005091017.
28. Herrera-Gutiérrez ME, Seller-Pérez G, Maynar-Moliner J, Grupo de trabajo "Estado actual del fracaso renal agudo y de las técnicas de reemplazo renal en UCI. Estudio FRAMI." *Med intensiva* 2006; 30(6):260-267.
29. Uchino S, Kellum JA, Bellomo R, et al. Acute Renal Failure in Critically Ill Patients: A Multinational, Multicenter Study. *JAMA* 2005;294(7):813-818. doi:10.1001/jama.294.7.813.
30. Case J, Khan S, Khalid R, Khan A. Epidemiology of Acute Kidney Injury in the Intensive Care Unit. *Crit Care Res Pract* 2013;2013:1-9. doi:10.1155/2013/479730.
31. Susantitaphong P, Cruz DN, Cerda J, et al. World Incidence of AKI: A Meta-Analysis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2013;8(9):1482-1493. doi:10.2215/CJN.00710113.
32. Liaño F, Felipe C, Tenorio MT, et al. Long-term outcome of acute tubular necrosis: a contribution to its natural history. *Kidney Int* 2007;71(7):679-686. doi:10.1038/sj.ki.5002086.

## Bibliografia

33. Chawla LS, Kimmel PL. Acute kidney injury and chronic kidney disease: an integrated clinical syndrome. *Kidney Int* 2012;82(5):516-524. doi:10.1038/ki.2012.208.
34. Liangos O, Wald R, O'Bell JW, et al. Epidemiology and Outcomes of Acute Renal Failure in Hospitalized Patients: A National Survey. *Clin J Am Soc Nephrol* 2005;1(1):43-51. doi:10.2215/CJN.00220605.
35. Bellomo R. The epidemiology of acute renal failure: 1975 versus 2005. *Curr Opin Crit Care* 2006;12(6):557-560. doi:10.1097/01.ccx.0000247443.86628.68.
36. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al. Spectrum of acute renal failure in the intensive care unit: the PICARD experience. *Kidney Int* 2004;66(4):1613-1621. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00927.x.
37. Lameire N, Biesen W Van, Vanholder R. Acute kidney injury. *Lancet* 2008;372(9653):1863-1865. doi:10.1016/S0140-6736(08)61794-8.
38. Seijas M, Baccino C, Nin N, et al. Definition and biomarkers of acute renal damage: new perspectives. *Med intensiva* 2014;38(6):376-385. doi:10.1016/j.medin.2013.09.001.
39. Bagshaw SM, Bellomo R. Early diagnosis of acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2007;13(6):638-644. doi:10.1097/MCC.0b013e3282f07570.
40. Coca SG, Yalavarthy R, Concato J, et al. Biomarkers for the diagnosis and risk stratification of acute kidney injury: a systematic review. *Kidney Int* 2008;73(9):1008-1016. doi:10.1038/sj.ki.5002729.
41. Bagshaw SM, Bellomo R. Cystatin C in acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(6):533-539. doi:10.1097/MCC.0b013e32833e8412.
42. Knight EL, Verhave JC, Spiegelman D, et al. Factors influencing serum cystatin C levels other than renal function and the impact on renal function measurement. *Kidney Int* 2004;65(4):1416-1421. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00517.x.
43. Herget-rosenthal S, Marggraf G, Hüsing J, et al. Early detection of acute renal failure by serum cystatin C. *Kidney Int* 2004;66(3):1115-1122. doi:10.1111/j.1523-1755.2004.00861.x.

44. Han WK, Wagener G, Zhu Y, et al. Urinary Biomarkers in the Early Detection of Acute Kidney Injury after Cardiac Surgery. *Clin J Am Soc Nephrol* 2009;4(5):873-882. doi:10.2215/CJN.04810908.
45. Zhang Z, Lu B, Sheng X, et al. Cystatin C in prediction of acute kidney injury: a systemic review and meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2011;58(3):356-365. doi:10.1053/j.ajkd.2011.02.389.
46. Parikh CR, Abraham E, Ancukiewicz M, et al. Urine IL-18 is an early diagnostic marker for acute kidney injury and predicts mortality in the intensive care unit. *J Am Soc Nephrol* 2005;16(10):3046-3052. doi:10.1681/ASN.2005030236.
47. Bagshaw SM, Langenberg C, Haase M, et al. Urinary biomarkers in septic acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2007;33(7):1285-1296. doi:10.1007/s00134-007-0656-5.
48. Liu Y, Guo W, Zhang J, et al. Urinary Interleukin 18 for Detection of Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2013;62(6):1058-1067. doi:10.1053/j.ajkd.2013.05.014.
49. Ichimura T, Asseldonk EJP V, Humphreys BD, et al. Kidney injury molecule-1 is a phosphatidylserine receptor that confers a phagocytic phenotype on epithelial cells. *J Clin Invest* 2008;118(5):1657-1668. doi:10.1172/JCI34487.
50. Han WK, Bailly V, Abichandani R, et al. Kidney Injury Molecule-1 (KIM-1): a novel biomarker for human renal proximal tubule injury. *Kidney Int* 2002;62(1):237-244. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00433.x.
51. Liangos O, Perianayagam MC, Vaidya VS, et al. Urinary N-acetyl-beta-(D)-glucosaminidase activity and kidney injury molecule-1 level are associated with adverse outcomes in acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2007;18(3):904-912. doi:10.1681/ASN.2006030221.
52. Haase M, Bellomo R, Haase-Fielitz A. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin. *Curr Opin Crit Care* 2010;16(6):526-532. doi:10.1097/MCC.0b013e328340063b.
53. Mishra J, Mori K, Ma Q, et al. Amelioration of Ischemic Acute Renal Injury by Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin. *J Am Soc Nephrol* 2004;15(12):3073-3082.



## Bibliografia

54. Cruz DN, de Cal M, Garzotto F, et al. Plasma neutrophil gelatinase-associated lipocalin is an early biomarker for acute kidney injury in an adult ICU population. *Intensive Care Med* 2010;36(3):444-451. doi:10.1007/s00134-009-1711-1.
55. Haase-Fielitz A, Bellomo R, Devarajan P, et al. Novel and conventional serum biomarkers predicting acute kidney injury in adult cardiac surgery—A prospective cohort study\*. *Crit Care Med* 2009;37(2):553-560. doi:10.1097/CCM.0b013e318195846e.
56. Kùmpers P, Hafer C, Lukasz A, et al. Serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin at inception of renal replacement therapy predicts survival in critically ill patients with acute kidney injury. *Crit Care* 2010;14(1):R9. doi:10.1186/cc8861.
57. Haase M, Devarajan P, Haase-Fielitz A, et al. The Outcome of Neutrophil Gelatinase-Associated Lipocalin-Positive Subclinical Acute Kidney Injury. *J Am Coll Cardiol* 2011;57(17):1752-1761. doi:10.1016/j.jacc.2010.11.051.
58. Rossaint J, Zarbock A. Acute kidney injury: definition, diagnosis and epidemiology. *Minerva Urol Nefrol* 2016;68(1):49-57.
59. Perazella MA, G. Coca S. Traditional Urinary Biomarkers in the Assessment of Hospital-Acquired AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2012;7(1):167-174. doi:10.2215/CJN.09490911.
60. Mårtensson J, Bell M, Oldner A, et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in adult septic patients with and without acute kidney injury. *Intensive Care Med* 2010;36(8):1333-1340. doi:10.1007/s00134-010-1887-4.
61. Vanmassenhove J, Vanholder R, Nagler E, et al. Urinary and serum biomarkers for the diagnosis of acute kidney injury: an in-depth review of the literature. *Nephrol Dial Transplant* 2013;28(2):254-273. doi:10.1093/ndt/gfs380.
62. Espinel CH. The FENa test. Use in the differential diagnosis of acute renal failure. *JAMA* 1976;236(6):579-581.
63. Miller TR, Anderson RJ, Linas SL, et al. Urinary diagnostic indices in acute renal failure: a prospective study. *Ann Intern Med* 1978;89(1):47-50.
64. Diamond JR, Yoburn DC. Nonoliguric acute renal failure associated with a low fractional excretion of sodium. *Ann Intern Med* 1982;96(5):597-600.

65. Nanji AJ. Increased fractional excretion of sodium in prerenal azotemia: need for careful interpretation. *Clin Chem* 1981;27(7):1314-1315.
66. Carvounis CP, Nisar S, Guro-Razuman S. Significance of the fractional excretion of urea in the differential diagnosis of acute renal failure. *Kidney Int* 2002;62(6):2223-2229. doi:10.1046/j.1523-1755.2002.00683.x.
67. Pépin M-N, Bouchard J, Legault L, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea and fractional excretion of sodium in the evaluations of patients with acute kidney injury with or without diuretic treatment. *Am J Kidney Dis* 2007;50(4):566-573. doi:10.1053/j.ajkd.2007.07.001.
68. Hall IE, Coca SG, Perazella MA, et al. Risk of Poor Outcomes with Novel and Traditional Biomarkers at Clinical AKI Diagnosis. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(12):2740-2749. doi:10.2215/CJN.04960511.
69. Graber M, Lane B, Lamia R, et al. Bubble cells: renal tubular cells in the urinary sediment with characteristics of viability. *J Am Soc Nephrol* 1991;1(7):999-1004.
70. Perazella MA, Coca SG, Kanbay M, et al. Diagnostic Value of Urine Microscopy for Differential Diagnosis of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2008;3(6):1615-1619. doi:10.2215/CJN.02860608.
71. Marcussen N, Schumann J, Campbell P, et al. Cytodiagnostic urinalysis is very useful in the differential diagnosis of acute renal failure and can predict the severity. *Ren Fail* 1995;17(6):721-729.
72. Perazella MA, Coca SG, Hall IE, et al. Urine Microscopy Is Associated with Severity and Worsening of Acute Kidney Injury in Hospitalized Patients. *Clin J Am Soc Nephrol* 2010;5(3):402-408. doi:10.2215/CJN.06960909.
73. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign. *Crit Care Med* 2013;41(2):580-637. doi:10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
74. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med* 2003;29(4):530-538. doi:10.1007/s00134-003-1662-x.

## Bibliografia

75. Singer M, CS D, Seymour C, al et. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *Jama* 2016;315(8):801-810.  
<http://dx.doi.org/10.1001/jama.2016.0287>.
76. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis. *JAMA* 2016;315(8):762. doi:10.1001/jama.2016.0288.
77. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, et al. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. *JAMA* 2016;315(8):775.  
doi:10.1001/jama.2016.0289.
78. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001;29(7):1303-1310.
79. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The Epidemiology of Sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003;348(16):1546-1554.  
doi:10.1056/NEJMoa022139.
80. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003\*. *Crit Care Med* 2007;35(5):1244-1250.  
doi:10.1097/01.CCM.0000261890.41311.E9.
81. Linde-Zwirble WT, Angus DC. Severe sepsis epidemiology: sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004;8(4):222. doi:10.1186/cc2917.
82. Lagu T, Rothberg MB, Shieh M-S, et al. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. *Crit Care Med* 2012;40(3):754-761.  
doi:10.1097/CCM.0b013e318232db65.
83. Angus DC, van der Poll T. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013;369(9):840-851. doi:10.1056/NEJMra1208623.
84. Vincent J-L, Rello J, Marshall J, et al. International Study of the Prevalence and Outcomes of Infection in Intensive Care Units. *JAMA* 2009;302(21):2323.
85. Takeuchi O, Akira S. Pattern Recognition Receptors and Inflammation. *Cell* 2010;140(6):805-820. doi:10.1016/j.cell.2010.01.022.

86. Bouchon A, Facchetti F, Weigand MA, et al. TREM-1 amplifies inflammation and is a crucial mediator of septic shock. *Nature* 2001;410(6832):1103-1107. doi:10.1038/35074114.
87. Movat HZ, Cybulsky MI, Colditz IG, et al. Acute inflammation in gram-negative infection: endotoxin, interleukin 1, tumor necrosis factor, and neutrophils. *Fed Proc* 1987;46(1):97-104.
88. Scheibner KA, Lutz MA, Boodoo S, et al. Hyaluronan fragments act as an endogenous danger signal by engaging TLR2. *J Immunol* 2006;177(2):1272-1281.
89. Bone RC, Grodzin CJ, Balk RA. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. *Chest* 1997;112(1):235-243.
90. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis* 2008;8(1):32-43. doi:10.1016/S1473-3099(07)70265-7.
91. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med* 1996;125(8):680-687.
92. Pinsky MR, Matuschak GM. Multiple systems organ failure: failure of host defense homeostasis. *Crit Care Clin* 1989;5(2):199-220.
93. Pinsky MR, Vincent JL, Deviere J, et al. Serum cytokine levels in human septic shock. Relation to multiple-system organ failure and mortality. *Chest* 1993;103(2):565-575. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8432155>. Accessed December 29, 2016.
94. Liu D, Lu F, Qin G, Fernandes SM, Li J, Davis AE. C1 inhibitor-mediated protection from sepsis. *J Immunol* 2007;179(6):3966-3972.
95. Frantz S, Ertl G, Bauersachs J. Mechanisms of Disease: Toll-like receptors in cardiovascular disease. *Nat Clin Pract Cardiovasc Med* 2007;4(8):444-454. doi:10.1038/ncpcardio0938.
96. Goldenberg NM, Steinberg BE, Slutsky AS, et al. Broken Barriers: A New Take on Sepsis Pathogenesis. *Sci Transl Med* 2011;3(88):88ps25-88ps25. doi:10.1126/scitranslmed.3002011.

## Bibliografia

97. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth* 2011;107(1):57-64. doi:10.1093/bja/aer093.
98. Pinheiro F, Nizet V. Cell death during sepsis: integration of disintegration in the inflammatory response to overwhelming infection. *Apoptosis* 2009;14(4):509-521. doi:10.1007/s10495-009-0320-3.
99. Vincent J-L, Zhang H, Szabo C, et al. Effects of Nitric Oxide in Septic Shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;161(6):1781-1785. doi:10.1164/ajrccm.161.6.9812004.
100. Hoffmann JN, Werdan K, Hartl WH, et al. Hemofiltrate from patients with severe sepsis and depressed left ventricular contractility contains cardiotoxic compounds. *Shock* 1999;12(3):174-180.
101. Ronco C, Haapio M, House AA, et al. Cardiorenal Syndrome. *J Am Coll Cardiol* 2008;52(19):1527-1539. doi:10.1016/j.jacc.2008.07.051.
102. Ronco C. Cardiorenal Syndromes: Definition and Classification. *Contrib Nephrol* 2010; 164:33-38. doi:10.1159/000313718.
103. Chelazzi C, Villa G, De Gaudio AR. Cardiorenal Syndromes and Sepsis. *Int J Nephrol* 2011;2011:1-8. doi:10.4061/2011/652967.
104. De Backer D, Creteur J, Preiser J-C, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002;166(1):98-104.
105. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003;101(10):3765-3777. doi:10.1182/blood-2002-06-1887.
106. Luce JM. Pathogenesis and management of septic shock. *Chest* 1987;91(6):883-888.
107. Levi M, van der Poll T. Inflammation and coagulation. *Crit Care Med* 2010;38(2):S26-S34. doi:10.1097/CCM.0b013e3181c98d21.
108. Iacobone E, Bailly-Salin J, Polito A, et al. Sepsis-associated encephalopathy and its differential diagnosis. *Crit Care Med* 2009;37(10 Suppl):S331-S336. doi:10.1097/CCM.0b013e3181b6ed58.
109. Poukkanen M, Vaara ST, Pettila V, et al. Acute kidney injury in patients with severe sepsis in Finnish Intensive Care Units. *Acta Anaesthesiol Scand* 2013;57(7):863-872. doi:10.1111/aas.12133.

110. Bagshaw SM, Uchino S, Bellomo R, et al. Septic Acute Kidney Injury in Critically Ill Patients: Clinical Characteristics and Outcomes. *Clin J Am Soc Nephrol* 2007;2(3):431-439. doi:10.2215/CJN.03681106.
111. Joannes-Boyau O, Honoré PM, Perez P, et al. High-volume versus standard-volume haemofiltration for septic shock patients with acute kidney injury (IVOIRE study): a multicentre randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 2013;39(9):1535-1546. doi:10.1007/s00134-013-2967-z.
112. Molitoris BA. Transitioning to therapy in ischemic acute renal failure. *J Am Soc Nephrol* 2003;14(1):265-267.
113. Abuelo JG. Normotensive ischemic acute renal failure. *N Engl J Med* 2007;357(8):797-805. doi:10.1056/NEJMra064398.
114. Saotome T, Ishikawa K, May CN, et al. The impact of experimental hypoperfusion on subsequent kidney function. *Intensive Care Med* 2010;36(3):533-540. doi:10.1007/s00134-009-1740-9.
115. Chua H-R, Glassford N, Bellomo R. Acute kidney injury after cardiac arrest. *Resuscitation* 2012;83(6):721-727. doi:10.1016/j.resuscitation.2011.11.030.
116. Murugan R, Karajala-Subramanyam V, Lee M, et al. Acute kidney injury in non-severe pneumonia is associated with an increased immune response and lower survival. *Kidney Int* 2010;77(6):527-535. doi:10.1038/ki.2009.502.
117. Prowle JR, Molan MP, Hornsey E, et al. Measurement of renal blood flow by phase-contrast magnetic resonance imaging during septic acute kidney injury. *Crit Care Med* 2012;40(6):1768-1776. doi:10.1097/CCM.0b013e318246bd85.
118. Langenberg C, Bellomo R, May C, et al. Renal blood flow in sepsis. *Crit Care* 2005;9(4):R363. doi:10.1186/cc3540.
119. Brenner M, Schaer GL, Mallory DL, et al. Detection of renal blood flow abnormalities in septic and critically ill patients using a newly designed indwelling thermodilution renal vein catheter. *Chest* 1990;98(1):170-179.
120. Langenberg C, Wan L, Egi M, et al. Renal blood flow in experimental septic acute renal failure. *Kidney Int* 2006;69(11):1996-2002. doi:10.1038/sj.ki.5000440.

## Bibliografia

121. Kikeri D, Pennell JP, Hwang KH, et al. Endotoxemic acute renal failure in awake rats. *Am J Physiol* 1986;250(6 Pt 2):F1098-106.
122. Wang Z, Holthoff JH, Seely KA, et al. Development of Oxidative Stress in the Peritubular Capillary Microenvironment Mediates Sepsis-Induced Renal Microcirculatory Failure and Acute Kidney Injury. *Am J Pathol* 2012;180(2):505-516.  
doi:10.1016/j.ajpath.2011.10.011.
123. Benes J, Chvojka J, Sykora R, et al. Searching for mechanisms that matter in early septic acute kidney injury: an experimental study. *Crit Care* 2011;15(5):R256.  
doi:10.1186/cc10517.
124. Mariano F, Cantaluppi V, Stella M, et al. Circulating plasma factors induce tubular and glomerular alterations in septic burns patients. *Crit Care* 2008;12(2):R42.  
doi:10.1186/cc6848.
125. Wan L, Bagshaw SM, Langenberg C, et al. Pathophysiology of septic acute kidney injury: What do we really know? *Crit Care Med* 2008;36(Suppl):S198-S203.  
doi:10.1097/CCM.0b013e318168ccd5.
126. Rosen S, Samuel NH. Difficulties in understanding human "acute tubular necrosis": Limited data and flawed animal models. *Kidney Int* 2001;60(4):1220-1224.  
doi:10.1046/j.1523-1755.2001.00930.x.
127. Takasu O, Gaut JP, Watanabe E, et al. Mechanisms of Cardiac and Renal Dysfunction in Patients Dying of Sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2013;187(5):509-517.  
doi:10.1164/rccm.201211-1983OC.
128. Langenberg C, Bagshaw SM, May CN, et al. The histopathology of septic acute kidney injury: a systematic review. *Crit Care* 2008;12(2):R38. doi:10.1186/cc6823.
129. Singer M, De Santis V, Vitale D, et al. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. *Lancet* 2004;364(9433):545-548. doi:10.1016/S0140-6736(04)16815-3.
130. Gomez H, Ince C, De Backer D, et al. A Unified Theory of Sepsis-Induced Acute Kidney Injury. *Shock* 2014;41(1):3-11. doi:10.1097/SHK.0000000000000052.
131. Kalakeche R, Hato T, Rhodes G, et al. Endotoxin Uptake by S1 Proximal Tubular Segment Causes Oxidative Stress in the Downstream S2 Segment. *J Am Soc Nephrol* 2011;22(8):1505-1516. doi:10.1681/ASN.2011020203.

132. Gómez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care* 2016;22(6):546-553. doi:10.1097/MCC.0000000000000356.
133. Zarbock A, Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury revisited. *Curr Opin Crit Care* 2014;20(6):588-595. doi:10.1097/MCC.0000000000000153.
134. Tiwari MM, Brock RW, Megyesi JK, Kaushal GP, Mayeux PR. Disruption of renal peritubular blood flow in lipopolysaccharide-induced renal failure: role of nitric oxide and caspases. *Am J Physiol Renal Physiol* 2005;289(6):F1324-32. doi:10.1152/ajprenal.00124.2005.
135. Rabelink TJ, van Zonneveld A-J. Coupling eNOS Uncoupling to the Innate Immune Response. *Arterioscler Thromb Vasc Biol* 2006;26(12):2585-2587. doi:10.1161/01.ATV.0000250932.24151.50.
136. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. The structure and function of the endothelial glycocalyx layer. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;9(1):121-167. doi:10.1146/annurev.bioeng.9.060906.151959.
137. Wu X, Guo R, Wang Y, Cunningham PN. The role of ICAM-1 in endotoxin-induced acute renal failure. *AJP Ren Physiol* 2007;293(4):F1262-F1271. doi:10.1152/ajprenal.00445.2006.
138. Good DW, George T, Watts BA. Lipopolysaccharide directly alters renal tubule transport through distinct TLR4-dependent pathways in basolateral and apical membranes. *AJP Ren Physiol* 2009;297(4):F866-F874. doi:10.1152/ajprenal.00335.2009.
139. Fry DE. Sepsis, systemic inflammatory response, and multiple organ dysfunction: the mystery continues. *Am Surg* 2012;78(1):1-8.
140. Green DR, Galluzzi L, Kroemer G. Mitochondria and the Autophagy-Inflammation-Cell Death Axis in Organismal Aging. *Science* 2011;333(6046):1109-1112. doi:10.1126/science.1201940.
141. Gunst J, Derese I, Aertgeerts A, et al. Insufficient Autophagy Contributes to Mitochondrial Dysfunction, Organ Failure, and Adverse Outcome in an Animal Model of Critical Illness\*. *Crit Care Med* 2013;41(1):182-194. doi:10.1097/CCM.0b013e3182676657.



## Bibliografia

142. Brealey D, Karyampudi S, Jacques TS, et al. Mitochondrial dysfunction in a long-term rodent model of sepsis and organ failure. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 2004;286(3):R491-7. doi:10.1152/ajpregu.00432.2003.
143. Bagshaw SM, Bennett M, Devarajan P, et al. Urine biochemistry in septic and non-septic acute kidney injury: a prospective observational study. *J Crit Care* 2013;28(4):371-378. doi:10.1016/j.jcrc.2012.10.007.
144. Darmon M, Vincent F, Dellamonica J, et al. Diagnostic performance of fractional excretion of urea in the evaluation of critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter cohort study. *Crit Care* 2011;15(4):R178. doi:10.1186/cc10327.
145. Pons B, Lautrette A, Oziel J, et al. Diagnostic accuracy of early urinary index changes in differentiating transient from persistent acute kidney injury in critically ill patients: multicenter cohort study. *Crit Care* 2013;17(2):R56. doi:10.1186/cc12582.
146. Bagshaw SM, Langenberg C, Bellomo R. Urinary Biochemistry and Microscopy in Septic Acute Renal Failure: A Systematic Review. *Am J Kidney Dis* 2006;48(5):695-705. doi:10.1053/j.ajkd.2006.07.017.
147. Vanmassenhove J, Glorieux G, Hoste E, et al. Urinary output and fractional excretion of sodium and urea as indicators of transient versus intrinsic acute kidney injury during early sepsis. *Crit Care* 2013;17(5):R234.
148. Bagshaw SM, Haase M, Haase-Fielitz A, et al. A prospective evaluation of urine microscopy in septic and non-septic acute kidney injury. *Nephrol Dial Transplant* 2012;27(2):582-588. doi:10.1093/ndt/gfr331.
149. Bagshaw SM, Bellomo R. Urine Abnormalities in Acute Kidney Injury and Sepsis. In: *Cardiorenal Syndromes in Critical Care*. Vol 165. Basel: KARGER; 2010:274-283. doi:10.1159/000313767.
150. Zhang Z. Biomarkers, diagnosis and management of sepsis-induced acute kidney injury: a narrative review. *Heart Lung Vessel* 2015;7(1):64-73.
151. de Geus HRH, Bakker J, Lesaffre E, et al. Neutrophil Gelatinase-associated Lipocalin at ICU Admission Predicts for Acute Kidney Injury in Adult Patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2011;183(7):907-914. doi:10.1164/rccm.200908-1214OC.

152. Ortuño-Andériz F, Cabello-Clotet N, Vidart-Simón N, et al. Cistatina C como marcador precoz de lesión renal aguda en el shock séptico. *Rev Clínica Española* 2015;215(2):83-90. doi:10.1016/j.rce.2014.09.010.
153. Nejat M, Pickering JW, Walker RJ, et al. Urinary cystatin C is diagnostic of acute kidney injury and sepsis, and predicts mortality in the intensive care unit. *Crit Care* 2010;14(3):R85. doi:10.1186/cc9014.
154. Royakkers A, Korevaar JC, van Suijlen JDE, et al. Serum and urine cystatin C are poor biomarkers for acute kidney injury and renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2011;37(3):493-501. doi:10.1007/s00134-010-2087-y.
155. Fernández García M, Coll E, Ventura Pedret S, et al. Cistatina C en la evaluación de la función renal. *Rev del Lab Clínico* 2011;4(1):50-62. doi:10.1016/j.labcli.2010.11.002.
156. Honore PM, Jacobs R, Joannes-Boyau O, et al. Septic AKI in ICU patients. diagnosis, pathophysiology, and treatment type, dosing, and timing: a comprehensive review of recent and future developments. *Ann Intensive Care* 2011;1(1):32. doi:10.1186/2110-5820-1-32.
157. Endre ZH, Pickering JW. New markers of acute kidney injury: giant leaps and baby steps. *Clin Biochem Rev* 2011;32(2):121-124.
158. Morrell ED, Kellum JA, Pastor-Soler NM, et al. Septic acute kidney injury: molecular mechanisms and the importance of stratification and targeting therapy. *Crit Care* 2014;18(5):501. doi:10.1186/s13054-014-0501-5.
159. Payen D, de Pont A-CJM, Sakr Y, et al. A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008;12(3):R74. doi:10.1186/cc6916.
160. Grams ME, Estrella MM, Coresh J, et al, National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Fluid Balance, Diuretic Use, and Mortality in Acute Kidney Injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2011;6(5):966-973. doi:10.2215/CJN.08781010.
161. Zhang L, Chen Z, Diao Y, et al. Associations of fluid overload with mortality and kidney recovery in patients with acute kidney injury: A systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 2015;30(4):860.e7-860.e13. doi:10.1016/j.jcrc.2015.03.025.

## Bibliografia

162. Chvojka J, Sykora R, Krouzecky A, et al. Renal haemodynamic, microcirculatory, metabolic and histopathological responses to peritonitis-induced septic shock in pigs. *Crit Care* 2009;12(6):R164. doi:10.1186/cc7164.
163. Legrand M, Dupuis C, Simon C, et al. Association between systemic hemodynamics and septic acute kidney injury in critically ill patients: a retrospective observational study. *Crit Care* 2013;17(6):R278. doi:10.1186/cc13133.
164. Mutter TC, Ruth CA, Dart AB. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. In: Dart AB, ed. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013:CD007594. doi:10.1002/14651858.CD007594.pub3.
165. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, et al. Association Between a Chloride-Liberal vs Chloride-Restrictive Intravenous Fluid Administration Strategy and Kidney Injury in Critically Ill Adults. *JAMA* 2012;308(15):1566. doi:10.1001/jama.2012.13356.
166. Young P, Bailey M, Beasley R, et al. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit. *JAMA* 2015;314(16):1701. doi:10.1001/jama.2015.12334.
167. SAFE Study Investigators, Finfer S, McEvoy S, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med* 2011;37(1):86-89.
168. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011;39(2):386-391. doi:10.1097/CCM.0b013e3181ffe217.
169. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin Replacement in Severe Sepsis or Septic Shock. *N Engl J Med* 2014;371(1):83-84. doi:10.1056/NEJMc1405675.
170. Beierwaltes WH, Harrison-Bernard LM, Sullivan JC, et al. Assessment of Renal Function; Clearance, the Renal Microcirculation, Renal Blood Flow, and Metabolic Balance. *Comprehensive Physiology*. Vol 3. Hoboken, NJ, USA: John Wiley & Sons, Inc.; 2013:165-200. doi:10.1002/cphy.c120008.
171. Raimundo M, Crichton S, Syed Y, et al. Low Systemic Oxygen Delivery and BP and Risk of Progression of Early AKI. *Clin J Am Soc Nephrol* 2015;10(8):1340-1349. doi:10.2215/CJN.02780314.

172. James JH, Luchette FA, McCarter FD, et al. Lactate is an unreliable indicator of tissue hypoxia in injury or sepsis. *Lancet* 1999;354(9177):505-508. doi:10.1016/S0140-6736(98)91132-1.
173. Levraut J, Ciebiera J, Chaves S, et al. Mild Hyperlactatemia in Stable Septic Patients Is Due to Impaired Lactate Clearance Rather Than Overproduction. *Am J Respir Crit Care Med* 1998;157(4):1021-1026. doi:10.1164/ajrccm.157.4.9705037.
174. Gibot S. On the origins of lactate during sepsis. *Crit Care*. 2012;16(5):151. doi:10.1186/cc11472.
175. van Genderen ME, Klijn E, Lima A, et al. Microvascular Perfusion as a Target for Fluid Resuscitation in Experimental Circulatory Shock. *Crit Care Med* 2014;42(2):e96-e105. doi:10.1097/CCM.0b013e3182a63fbf.
176. Bakker J, Nijsten MW, Jansen TC. Clinical use of lactate monitoring in critically ill patients. *Ann Intensive Care* 2013;3(1):12. doi:10.1186/2110-5820-3-12.
177. Bakker J. Lost in Translation. *Crit Care Med* 2015;43(3):705-706. doi:10.1097/CCM.0000000000000870.
178. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-1642.
179. Husain FA, Martin MJ, Mullenix PS, et al. Serum lactate and base deficit as predictors of mortality and morbidity. *Am J Surg* 2003;185(5):485-491.
180. Prowle JR, Bellomo R. Continuous renal replacement therapy: recent advances and future research. *Nat Rev Nephrol* 2010;6(9):521-529. doi:10.1038/nrneph.2010.100.
181. Wald R, Friedrich JO, Bagshaw SM, et al. Optimal Mode of clearance in critically ill patients with Acute Kidney Injury (OMAKI)--a pilot randomized controlled trial of hemofiltration versus hemodialysis: a Canadian Critical Care Trials Group project. *Crit Care* 2012;16(5):R205. doi:10.1186/cc11835.
182. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C, et al. Effect of Early vs Delayed Initiation of Renal Replacement Therapy on Mortality in Critically Ill Patients With Acute Kidney Injury. *JAMA* 2016;315(20):2190. doi:10.1001/jama.2016.5828.

## Bibliografia

183. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med* 2016;375(2):122-133. doi:10.1056/NEJMoa1603017.
184. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359(1):7-20. doi:10.1056/NEJMoa0802639.
185. RENAL Replacement Therapy Study Investigators, Bellomo R, Cass A, et al. Intensity of Continuous Renal-Replacement Therapy in Critically Ill Patients. *N Engl J Med* 2009;361(17):1627-1638. doi:10.1056/NEJMoa0902413.
186. Mehta RL, Pascual MT, Soroko S, et al, PICARD Study Group. Diuretics, mortality, and nonrecovery of renal function in acute renal failure. *JAMA* 2002;288(20):2547-2553.
187. Ho KM, Power BM. Benefits and risks of furosemide in acute kidney injury. *Anaesthesia* 2010;65(3):283-293. doi:10.1111/j.1365-2044.2009.06228.x.
188. Cantarovich F, Rangoonwala B, Lorenz H et al. High-dose furosemide for established ARF: a prospective, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Am J Kidney Dis* 2004;44(3):402-409.
189. Uchino S, Doig GS, Bellomo R, et al. Diuretics and mortality in acute renal failure. *Crit Care Med* 2004;32(8):1669-1677.
190. Chawla LS, Davison DL, Brasha-Mitchell E, et al. Development and Standardization of a Furosemide Stress Test to Predict the Severity of Acute Kidney Injury. *Crit Care* 2013;17(5):R207. doi:10.1186/cc13015.
191. Herget-Rosenthal S, Poppen D, Hüsing J, et al. Prognostic value of tubular proteinuria and enzymuria in nonoliguric acute tubular necrosis. *Clin Chem* 2004;50(3):552-558. doi:10.1373/clinchem.2003.027763.
192. Basu S, Bhattacharya M, Chatterjee T et al. Microalbuminuria: A novel biomarker of sepsis. *Indian J Crit Care Med* 2010;14(1):22. doi:10.4103/0972-5229.63034.
193. Makris K, Spanou L. Acute Kidney Injury: Diagnostic Approaches and Controversies. *Clin Biochem Rev* 2016;37(4):153-175.

194. Salgado DR, Rocco JR, Silva E, et al. Modulation of the renin–angiotensin–aldosterone system in sepsis: a new therapeutic approach? *Expert Opin Ther Targets* 2010;14(1):11-20. doi:10.1517/14728220903460332.
195. Bagshaw SM, Langenberg C, Wan L, et al. A systematic review of urinary findings in experimental septic acute renal failure. *Crit Care Med* 2007;35(6):1592-1598. doi:10.1097/01.CCM.0000266684.17500.2F.



## **APÉNDICES**





**Apéndice 1: estimación de la creatinina basal según la ecuación de la Dieta Modificada en Insuficiencia Renal**

Edad (años)	Hombres Negros (mg/dl)	Mujeres Negras (mg/dl)	Hombres de otras razas (mg/dl)	Mujeres de otras razas (mg/dl)
20-24	1,5	1,2	1,3	1,0
25-29	1,5	1,1	1,2	1,0
30-39	1,4	1,1	1,2	0,9
40-54	1,3	1,0	1,1	0,9
55-65	1,3	1,0	1,1	0,8
'>65	1,2	0,9	1,0	0,8

## Apéndice 2: escalas de gravedad APACHE-II, SOFA, SAPS 3 y Charlson

### APACHE-II

#### PUNTUACION APACHE II: A+B+C

##### A Puntos de edad

Edad	<45	45-54	55-64	65-74	>74
Puntos	0	2	3	5	6

##### B Puntos de FISIOLÓGÍA AGUDA

VARIABLES	4	3	2	1	0	1	2	3	4
Temperatura	>40,9	40,9-39		38,9-38,5	38,4-36	35,9-34	33,9-32	31,9-30	<30
Presión arterial media	> 159	159-130	129-110		109-70		69-50		
Frecuencia Cardíaca	> 179	179-140	139-110		109-70		69-55	54-40	<40
Frecuencia Respiratoria	>49	49-35		34-25	24-12	11-10	9-6		
Aa DO2 (FiO2 > 0,49)	>499	499-350	349-200		<200				
PaO2 (FiO2>0,5)					>70	70-61		60-55	<55
pH arterial	>7,69	7,69-7,60		7,59-7,5	7,49-7,33		7,32-7,25	7,24-7,15	<7,15
Sodio	> 179	179-160	159-155	154-150	139-130		129-120	119-110	< 110
Potasio	>6,9	6,9-6		5,9-5,5	5,4-3,5	3,4-3	2,9-2,5		
Creatinina*	> 3,4	3,4-2	1,9-1,5		1,4-0,6				
Hematocrito	>59		59,9-50	49,9-45	45,9-30		29,9-20		<20
Leucocitos	>39,9		39,9-20	19,9-15	14,9-3		2,9-1		<1
Conciencia	15 -Escala de Glasgow								
Bicarbonato (si no pH)	>51,9	51,9-41		40,9-32	31,9-22		21,9-18	17,9-15	<15

\*Multiplicar x2 en caso de insuficiencia renal aguda

**C Puntos de INSUFICIENCIA ORGÁNICA CRÓNICA (IOC)**

**No IOC: 0 PUNTOS**

**SI IOC En postoperado programado:**

**2 PUNTOS**

**SI IOC En postoperado urgente o paciente médico:**

**5 PUNTOS**

DEFINICION DE IOC: Hepática/gastrointestinal: cirrosis documentada en biopsia o hipertensión portal. Episodios de hemorragia digestiva alta secundarios a hipertensión portal. Episodios previos de fallo epático como encefalopatía hepática.

Cardiovascular: angina o síntomas presentes en reposo o con mínimos esfuerzos (NYHA IV). Cardiopatía isquémica o miocardiopatía o valvulopatía graves. Respiratorio: enfermedad crónica restrictiva u obstructiva o vascular que produzca limitación grave para realizar ejercicio físico (incapacidad para subir escaleras o realizar labores domésticas) Hipoxemia crónica o hipercapnia, policitemia secundaria, hipertensión pulmonar severa (mayor de 40 mm de Hg): Dependencia el respirador. Renal: sometido a programa crónico de diálisis. Inmune: tras recibir inmunodepresores, quimioterapia, radioterapia, dosis altas de esteroides de forma aguda o crónica, leucemia, linfoma, SIDA.

## Apéndices

---

### SOFA

	0	1	2	3	4
Respiratorio PO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	< 400	≤ 400	≤ 300	≤ 200*	≤ 100*
Renal Creatina/diuresis	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 3,4	3,5 - 4-9 ó < 500 ml/día	≥ 5 ó < 200 ml/día
Hepatico Bilirrubina	< 1,2	1,2 - 1,9	2 - 5,9	6 - 11,9	≥ 12
Cardiovascular	No hipotensión	PAM < 70	Dopamina ≤5 ó Dobutamina	Dopamina ≤5 Noradrenalina/Adrenalina ≤5	Dopamina > 15 ó Noradrenalina/Adrenalina > 0,1
Hematológico Plaquetas	> 150	≤ 150	≤ 100	≤ 50	≤ 20
Neurológico GCS	15	13 -14	10 - 12	6 - 9	< 6

### SAPS 3

Calculador SPAS III "on-line": [http://saps3.org/software/saps3\\_admscore.xls](http://saps3.org/software/saps3_admscore.xls)

## Índice de Charlson

### Índice de Charlson modificado

#### 1 PUNTO

Enfermedad coronaria  
 Insuficiencia cardiaca  
 Enfermedad vascular periférica  
 Enfermedad vascular cerebral  
 Demencia  
 Enfermedad pulmonar crónica  
 Enfermedad tejido conectivo  
 Úlcera péptica  
 Enfermedad hepática leve  
 Diabetes sin fallo orgánico y con tratamiento

#### 2 PUNTOS

Hemiplejia  
 Insuficiencia renal moderada o grave  
 Diabetes con fallo orgánico (retinopatía, neuropatía, nefropatía)  
 Tumor sin metástasis (< 5 años desde diagnóstico)  
 Leucemia  
 Linfoma

#### 3 PUNTOS

Enfermedad hepática moderada o severa (ascitis, cirrosis)

#### 6 PUNTOS

Tumor metastásico sólido

**1 PUNTO POR CADA DECADA A PARTIR DE 40 AÑOS (50-59 años 1 punto; 60-69 años 2 puntos; 70-79 años 3 puntos; 80-89 años 4 puntos)**

**Definiciones para el Índice de Charlson:**

Infarto agudo de miocardio: Evidencia en la historia clínica de hospitalización por IAM, se excluyen los cambios electrocardiográficos sin antecedentes médicos.

Insuficiencia Cardíaca: Antecedentes de disnea de esfuerzo y/o signos de insuficiencia cardíaca en la exploración física que respondieron favorablemente con el tratamiento con diuréticos o vasodilatadores.

Enfermedad arterial periférica: Incluye claudicación intermitente intervenidos de by-pass periférico, isquemia arterial aguda y pacientes con aneurisma de aorta (torácica o abdominal) de más de 6 cm de diámetro.

Enfermedad cerebrovascular: Pacientes con accidente vascular cerebral y mínimas secuelas o accidente isquémico transitorio.

Demencia: Pacientes con evidencia en la historia clínica de deterioro cognitivo crónico.

Enfermedad respiratoria crónica: Evidencia en la historia clínica, exploración física o en exploraciones complementarias de cualquier enfermedad respiratoria crónica.

Úlcera gastroduodenal: pacientes con diagnóstico y tratamiento y tratamiento completo por ulcus (incluye hemorragia digestiva alta).

Conectivopatía: Incluye lupus, polimiositis, enfermedad mixta, polimialgia reumática, arteritis células gigantes y artritis reumatoide.

Hemiplejia: Evidencia de hemiplejia o paraplejia por cualquier causa.

Insuficiencia renal crónica: Incluye pacientes en diálisis o con creatina > 3 mg/dl de forma repetida.

Hepatopatía crónica leve: Sin evidencia de hipertensión portal (incluye hepatitis crónica).

Hepatopatía crónica moderada/severa: Con evidencia de hipertensión portal (ascitis, varices esofágicas o encefalopatía).

Diabetes: Pacientes con insulina o hipoglicemiantes orales, pero sin complicaciones tardías (no incluye los tratados exclusivamente con dieta).

Diabetes con lesión órganos diana: Evidencia de retinopatía, neuropatía o nefropatía. Incluye antecedentes de cetoscidosis o descomposición hiperosmolar,

Tumor o neoplasia solida: Pacientes con cáncer pero sin metástasis documentadas. Excluir si han pasado más de 5 años desde el diagnostico.

Leucemia: Incluye leucemia mieloide crónica, leucemia linfática crónica, policitemia vera, otras leucemias crónicas y toda leucemia aguda.

Linfoma: Incluye linfomas, enfermedad de Waldestrom y mieloma.

SIDA definido: No incluye portadores asintomáticos.

#### Interpretación de la puntuación:

En general se considera ausencia de comorbilidad: 0-1 puntos, comorbilidad baja 2 puntos y alta > 3 puntos.

#### Prediccion de mortalidad en seguimientos cortos (< 3 años):

##### Puntuación Mortalidad/año

0	12%
1 – 2	25%
3 – 4	52%
>5	85%



### **Apéndice 3: hoja de información y consentimiento informado**

#### **HOJA DE INFORMACIÓN DEL PACIENTE**

**Título del estudio:** Utilidad de los biomarcadores tradicionales en el AKI séptico (PISS-2)

**Investigador principal:** Dr. G. Navarro Velasco

**Centro:** Hospital Clínico San Carlos de Madrid

Nos dirigimos a usted para solicitar su consentimiento para la extracción y utilización de muestras biológicas con fines de investigación biomédica.

Nuestra intención es que usted reciba la información correcta y suficiente para que pueda evaluar y juzgar si desea donar las muestras necesarias para este estudio. Por ello le ruego lea esta hoja informativa con atención, pudiendo consultar con las personas que considere oportuno, y nosotros le aclararemos la dudas que puedan surgir.

El estudio ha sido aprobado por el Comité de Ética e Investigación Clínica del Hospital Clínico San Carlos, de acuerdo a la legislación vigente en España, y se lleva a cabo con respeto a los enunciados en la declaración de Helsinki de buena práctica clínica.

En este estudio participa el Servicio de Medicina Intensiva del Hospital Universitario San Carlos de Madrid.

#### **Debe saber que:**

- Su participación en este estudio es completamente voluntaria y puede decidir no participar o cambiar de decisión y retirar su consentimiento para la utilización de la muestra en cualquier momento, así como solicitar la destrucción de dicha muestra sin que por ello se altere la relación con su médico. Si usted decide revocar su consentimiento, no se realizarán nuevos análisis de la muestra, pero su revocación no afectará a las investigaciones realizadas hasta el momento.
- Nadie, ni personal sanitario ni pacientes o sus familiares recibirán ningún tipo de compensación económica.

- En ningún caso se extraerán más muestras de sangre y orina que las estrictamente necesarias para el control de su **enfermedad. Si usted decide no participar en él estudio, se extraerán las mismas** muestras y se realizarán las mismas determinaciones porque son rutinarias en este tipo de pacientes. Sin embargo, no usaremos los datos para el trabajo ni conservaremos las muestras, sino que serían destruidas tras su análisis.
- La identidad del paciente estará en todo momento protegida por un código, de tal manera que si acepta participar en el trabajo, no se podrá de ninguna manera correlacionar en un análisis posterior los valores analíticos con los pacientes.
- Es muy importante que entienda, que independientemente de que acepte o no entrar en el estudio, se extraerán las mismas cantidades de sangre y orina al paciente y se analizarán los mismos parámetros, porque son rutinarios en este tipo de pacientes. La única diferencia es que si acepta ser incluido en el estudio, los datos obtenidos se incluirán en un análisis posterior junto a los de otros pacientes que también aceptaron participar.

### **Descripción general del estudio:**

Su familiar está ingresado en la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) por un cuadro de infección grave y diseminada, en el que suele desarrollarse disfunción renal. Si decide participar obtendremos algunos datos de su historia clínica (como la edad, diagnóstico, analíticas previas...) y las compararemos de forma anónima con la de otros pacientes de similares características. Se obtendrán datos analíticos de muestras de sangre solicitadas al ingreso así como el primer y segundo día de estancia en UCI. Se recogerá asimismo una muestra de orina al ingreso en UCI y pasadas 24 h. No supondrá ninguna molestia ni perjuicio para usted ya que se aprovecharán las muestras de sangre que sus médicos soliciten rutinariamente. El aceptar participar en este estudio no modificará el tratamiento que recibirá su familiar.

### **Riesgos/incomodidades:**

La muestra de sangre será obtenida de la analítica que hacemos de forma diaria al enfermo mientras esta en la UCI, para que no suponga molestia añadida.

### **Beneficios:**

Es posible que su participación en este estudio no obtenga beneficio directo. Sin embargo clarificar la patogenia de esta enfermedad podrá en un futuro beneficiar a otros pacientes que la padezcan y contribuir a un mejor conocimiento y tratamiento.

### **Confidencialidad:**

El tratamiento, la comunicación y la cesión de los datos de carácter personal de todos los sujetos participantes, se ajustará a lo dispuesto en la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de protección de datos de carácter personal, y en su reglamento de desarrollo.

Usted puede ejercer los derechos de acceso, modificación, oposición y cancelación de sus datos personales, para lo cual debe dirigirse a su médico del estudio.

La muestra recogida, será irreversiblemente disociada de sus datos personales, de tal manera que será imposible identificarle través de la muestra. La muestra recogida no será asociada a ningún dato personal que pueda identificarle.

Los resultados médicos podrán ser comunicados en reuniones científicas, congresos médicos o publicaciones científicas. Se mantendrá estricta confidencialidad sobre la identidad de los pacientes.

## CONSENTIMIENTO INFORMADO

**Yo (nombre del familiar o tutor legal)**

.....

**Con DNI nº ..... con relación con el paciente.....**

**accedo a que (nombre del paciente)**

.....entre a

**formar parte del estudio titulado PISS-2, propuesto por el Dr. G. Navarro Velasco.**

**Tras hablar con el Dr. ....**

- 1. He podido leer la hoja de información.**
- 2. He comprendido la metodología del estudio.**
- 3. He podido hacer presuntas y he recibido respuestas satisfactorias**

**Asimismo soy consciente que puedo renunciar a permanecer en el estudio:**

- 1. Cuando quiera.**
- 2. Sin tener que dar explicaciones.**
- 3. Sin que ello comporte cambios en el tratamiento del paciente.**

**Madrid, a ..... de ..... de.....**

**Firma del paciente, familiar o tutor legal**

**Firma del médico**

#### **Apéndice 4: fórmulas usadas para la determinación del aclaramiento de Creatinina (ClCr) y la Tasa de Filtración Glomerular (TFG)**

##### **Ecuación de Cocroft-Gault:**

$$\text{Aclaramiento del creatinina (ClCr) (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad}) \times \text{peso (kg)}}{\text{Creatinina } \left(\frac{\text{mg}}{\text{dl}}\right) \times 72} \times 0,85 \text{ (en mujeres)}$$

$$\text{ClCr corregido / ml/min/1,73 m}^2 = \text{ClCr} \times (\text{superficie corporal / 1,73 m}^2)$$

$$\text{TFG estimada de la ecuación de Cocroft-Gault (ml/min/1,73)} = 0,84 \times \text{ClCr corregido}$$

##### **Ecuación de la Modificación en enfermedad renal (MRDR):**

$$\text{TFG (ml/min para 1,73 m}^2) = 170 \times (\text{creatinina (mg/dl)})^{-0,999} \times \text{BUN (mg/dl)}^{-0,17} \\ \times \text{Alb (g/dl)}^{0,318} \times (0,762 \text{ si es mujer}) \times (1,18 \text{ si raza negra})$$

**Apéndice 5: valores de referencia del laboratorio del Hospital Clínico San Carlos**

<b>Albúmina</b>	3,5-5 g/dl	<b>Creatinina suero</b>	0,1-1,35 mg/dl
<b>ALT/AST</b>	5-40 UI/L	<b>Fosfatasa alcalina</b>	57 UI/L
<b>Blirrubina Total</b>	0,2-1,2 mg/dl	<b>Proteínas</b>	6,5-8,5 g/dl
<b>Cistatina C suero</b>	0,1-1 mg/L	<b>T4 libre</b>	5,8-16,4 pg/m
<b>Cistatina C orina</b>	10-100 mcg/L	<b>TSH</b>	0,34-5,6 UI/ml
<b>Cortisol suero</b>	5-25 mcg/dl	<b>Urea suero</b>	15-50 mg/dl